



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

GUILHERME DE ROSSI

**ATIVIDADE FÍSICA SE RELACIONA COM MELHOR FUNÇÃO DIASTÓLICA EM
INDIVÍDUOS COM LESÃO DE MEDULA ESPINHAL**

***PHYSICAL ACTIVITY IS RELATED TO A BETTER DIASTOLIC FUNCTION IN
SPINAL CORD-INJURED SUBJECTS***

CAMPINAS

2018

GUILHERME DE ROSSI

**ATIVIDADE FÍSICA SE RELACIONA COM MELHOR FUNÇÃO DIASTÓLICA EM
INDIVÍDUOS COM LESÃO DE MEDULA ESPINHAL**

***PHYSICAL ACTIVITY IS RELATED TO A BETTER DIASTOLIC FUNCTION IN
SPINAL CORD-INJURED SUBJECTS***

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Doutor em Ciências, na área de concentração em Pesquisa Clínica

Thesis presented to the Faculty of Medical Sciences of the State University of Campinas as part of the requirements for obtaining a Doctor in Sciences degree, in the concentration area of Clinical Research

ORIENTADOR: PROF. DR. JOSÉ ROBERTO MATOS SOUZA

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA TESE DEFENDIDA PELO
ALUNO GUILHERME DE ROSSI, E ORIENTADO PELO
PROF. DR. JOSÉ ROBERTO MATOS SOUZA.

CAMPINAS

2018

Agência(s) de fomento e nº(s) de processo(s): FAPESP, 2010/16252-0; CNPq, 476909/2012-0

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5861-1718>

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Ana Paula de Moraes e Oliveira - CRB 8/8985

R735a Rossi, Guilherme de, 1974-
Atividade física se relaciona com melhor função diastólica em indivíduos com lesão de medula espinhal / Guilherme de Rossi. – Campinas, SP : [s.n.], 2018.

Orientador: José Roberto Matos Souza.
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Paraplegia. 2. Tetraplegia. 3. Ecocardiografia. 4. Ecocardiografia Doppler. 5. Exercício. I. Souza, José Roberto Matos, 1967-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Physical activity is related to a better diastolic function in spinal-cord injured subjects

Palavras-chave em inglês:

Paraplegia

Tetraplegia

Echocardiography

Echocardiography, Doppler

Exercise

Área de concentração: Pesquisa Clínica

Titulação: Doutor em Ciências Médicas

Banca examinadora:

José Roberto Matos Souza [Orientador]

Otávio Rizzi Coelho Filho

Thiago Quinaglia Araújo Costa Silva

Leonardo Antonio Mamede Zornoff

Marcos Ferreira Minicucci

Data de defesa: 23-01-2018

Programa de Pós-Graduação: Ciências Médicas

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

ALUNO – GUILHERME DE ROSSI

ORIENTADOR: PROF. DR. JOSÉ ROBERTO MATOS SOUZA

MEMBROS:

- 1. PROF. DR. JOSÉ ROBERTO MATOS SOUZA**
- 2. PROF. DR. OTÁVIO RIZZI COELHO FILHO**
- 3. PROF. DR. THIAGO QUINAGLIA ARAÚJO COSTA SILVA**
- 4. PROF. DR. LEONARDO ANTONIO MAMEDE ZORNOFF**
- 5. PROF. DR. MARCOS FERREIRA MINICUCCI**

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Data: 23/01/2018

DEDICATÓRIA

À minha esposa Daniela, pelo companheirismo, compreensão e amor incondicional.

Ao meu filho Victor, por me inspirar a querer alcançar cada vez mais...

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais Dayse e Sebastião, por me ensinarem o valor da determinação, o prazer da conquista honesta e pelo suporte emocional nos meus momentos mais difíceis.

À minha irmã Daniela e seu marido Glauco pela amizade e cumplicidade de sempre.

À minha tia de coração, Josefina Clara, por incentivar, em um momento crucial da minha vida, o árduo, mas prazeroso, caminho dos estudos.

Aos meus tios Adib (in memoriam) e Neda, Sylvio e Vera, por terem sido os inspiradores da minha caminhada acadêmica.

Ao meu orientador, Prof. Dr. José Roberto Matos Souza pelo constante estímulo rumo ao conhecimento, pelas oportunidades e possibilidades que ele sempre fez questão de me apontar.

Aos caríssimos Prof. Dr. Wilson Nadruz Júnior, Prof. Dr. Alberto Cliquet Junior, Prof. Dr. José Irineu Gorla e Prof. Dr. Roberto Schreiber, todos fundamentais para tornar todo esse projeto uma realidade.

Aos meus grandes amigos Julio César Prestes, Mateus Dal Fabbro, Paulo Ferruccio e Sandro Silva Vilela, grandes exemplos de dignidade, determinação e perseverança. Sempre presentes, mesmo quando ausentes.

A todos que, de uma forma ou de outra, torceram por mim e ajudaram, mesmo que indiretamente.

RESUMO

Objetivo: Indivíduos com lesão medular (LM) apresentam pior função diastólica do ventrículo esquerdo (VE) em comparação com indivíduos saudáveis. O presente estudo investigou o efeito da atividade física regular sobre a estrutura e a função cardíaca em indivíduos com LM.

Métodos: Cinquenta e oito homens com LM [29 sedentários (LM-S) e 29 atletas (LM-A)] e 29 indivíduos saudáveis (IS) foram avaliados transversalmente por meio de exames clínicos, laboratoriais, hemodinâmicos e análise ecocardiográfica. Todos os indivíduos inscritos eram normotensos, não diabéticos, não fumantes e normolipêmicos. Os grupos estudados apresentaram idade e índice de massa corporal similares.

Resultados: LM-S apresentaram parâmetros estruturais e sistólicos do VE semelhantes, mas relação E/Em mais elevada ($8,0 \pm 0,5$) e Em/Am ($1,18 \pm 0,09$) mais baixas do que LM-A e IS (E/Em= $6,4 \pm 0,3$ e $5,9 \pm 0,3$, respectivamente; Em/Am= $1,57 \pm 0,12$ e $1,63 \pm 0,08$, respectivamente; todos com $p < 0,05$ em comparação com LM-S).

A análise dos indivíduos com LM de acordo com o nível de lesão revelou que os atletas tetraplégicos tinham características semelhantes comparadas com indivíduos sedentários tetraplégicos, exceto por maior relação Em ($10,9 \pm 0,6$ vs. $8,6 \pm 0,7$ cm/s; $p < 0,05$) e menor E/Em ($6,3 \pm 0,4$ vs. $8,8 \pm 0,8$; $p < 0,05$), enquanto paraplégicos atletas apresentaram características semelhantes em relação aos indivíduos paraplégicos sedentários, exceto por maior diâmetro diastólico final ($49,4 \pm 1,4$ vs. $45,0 \pm 1,0$ mm; $p < 0,05$) e menor relação Em/Am ($1,69 \pm 0,20$ vs. $1,19 \pm 0,08$; $p < 0,05$), menores espessura de parede relativa do VE ($0,330 \pm 0,012$ vs. $0,369 \pm 0,010$; $p < 0,05$) e frequência cardíaca ($67,1 \pm 4,2$ vs. $81,9 \pm 2,8$ b.p.m.; $p < 0,05$).

Conclusão: Atividade física regular está associada a uma melhor função diastólica do VE no LM e pode exercer efeitos estruturais cardíacos distintos em indivíduos tetraplégicos e paraplégicos.

Palavras-chave: Paraplegia; Tetraplegia; Ecocardiografia; Doppler tecidual; Exercício.

ABSTRACT

Purpose: Subjects with spinal cord injury (SCI) have been reported to present impaired left ventricular (LV) diastolic function in comparison with able-bodied ones. The present study investigated the effect of regular physical activity on the cardiac structure and function of SCI subjects.

Methods: Fifty-eight SCI men [29 sedentary (SCI-S) and 29 athletes (SCI-A)] and 29 able-bodied men (AB) were cross-sectionally evaluated by clinical, laboratory, hemodynamic and echocardiographic analysis. All enrolled subjects were normotensive, non-diabetic, non-smoker and normolipemic and the studied groups presented similar age and body mass index.

Results: SCI-S presented similar LV structural and systolic parameters, but higher E/Em (8.0 ± 0.5) and lower Em/Am (1.18 ± 0.09) ratios than SCI-A and AB (E/Em = 6.4 ± 0.3 and 5.9 ± 0.3 , respectively; Em/Am = 1.57 ± 0.12 and 1.63 ± 0.08 , respectively; all $p < 0.05$ compared to SCI-S).

Analysis of SCI individuals according to injury level revealed that tetraplegic athletes had similar features compared to sedentary tetraplegics subjects, except for higher Em (10.9 ± 0.6 vs. 8.6 ± 0.7 cm/s; $p < 0.05$) and lower E/Em ratio (6.3 ± 0.4 vs. 8.8 ± 0.8 ; $p < 0.05$), while paraplegic athletes had similar features compared to sedentary paraplegic individuals, except for higher LV end-diastolic diameter (49.4 ± 1.4 vs. 45.0 ± 1.0 mm; $p < 0.05$) and Em/Am ratio (1.69 ± 0.20 vs. 1.19 ± 0.08 ; $p < 0.05$), and lower LV relative wall thickness (0.330 ± 0.012 vs. 0.369 ± 0.010 ; $p < 0.05$) and heart rate (67.1 ± 4.2 vs. 81.9 ± 2.8 b.p.m.; $p < 0.05$).

Conclusion: Regular physical activity is associated with improved LV diastolic function in SCI subjects and might exert distinct cardiac structural effects in tetraplegic and paraplegic subjects.

Keywords: Paraplegia; Tetraplegia; Echocardiography; Tissue Doppler; Exercise.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Incidências paraesternal e apical no ecocardiograma bidimensional

Figura 2: Captação do padrão e velocidade de fluxo mitral ao doppler

Figura 3: Captação do padrão de velocidade de deslocamento do anel mitral ao Doppler tecidual.

Figura 4: Avaliação e fases da disfunção diastólica do VE

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características clínicas e hemodinâmicas de todos os participantes avaliados.

Tabela 2. Características ecocardiográficas de todos os participantes avaliados.

Tabela 3. Características clínicas, hemodinâmicas e ecocardiográficas dos tetraplégicos.

Tabela 4. Características clínicas, hemodinâmicas e ecocardiográficas dos paraplégicos.

SIGLAS

2D - Ecocardiografia em modo bidimensional

A - Fluxo de contração atrial

AE - Átrio esquerdo

Am - Velocidade diastólica final

ASIA - American Spinal Injury Association

E - Fluxo de enchimento rápido

Em - Velocidade diastólica inicial

IS - Indivíduo sadio

LM - Lesão Medular

LM-A - Indivíduo Lesado Medular Atleta

LM-S - Indivíduo Lesado Medular Sedentário

M - Ecocardiografia em modo unidimensional

Sm - Velocidade de contração longitudinal

VE - Ventrículo esquerdo

SUMÁRIO

1. Introdução	13
1.1 Lesão Medular e Risco Cardiovascular	13
1.2 Lesão Medular, disfunção diastólica e aterosclerose	17
1.3 Disfunção Diastólica: Fisiopatologia	19
1.4 Ecocardiografia e Avaliação da Função Diastólica	21
2. Objetivos	28
3. Metodologia	29
3.1 Inclusão dos indivíduos	29
3.2 Critérios de exclusão	29
3.3 Dados clínicos, laboratoriais e hemodinâmicos	30
3.4 Estudos ecocardiográficos	30
4. Resultados e análise estatística	32
5. Discussão Geral	49
6. Conclusão	53
7. Referências	54
8. Anexos	66
8.1 Aprovação do conselho de ética	66
8.2 Autorização da editora para a inclusão do artigo na tese	71

1. INTRODUÇÃO

1.1 Lesão Medular e Risco Cardiovascular

A lesão da medula espinhal (LM) caracteriza-se pelo dano causado a um sistema neural complexo, que é responsável pela transmissão, modificação e coordenação das funções motora, sensitiva e autonômica do indivíduo¹.

Trata-se de um problema de saúde pública, pois estima-se que nos Estados Unidos da América, haja 40 novos casos por milhão de habitantes/ano, enquanto que na Austrália, os registros foram de 12,5 casos por milhão de habitantes/ano². No Brasil, os índices estatísticos relacionados ao trauma raquimedular são desconhecidos e não existem dados precisos a respeito de sua incidência e prevalência, porém estima-se que ocorram 71 novos casos por milhão de habitantes/ano³. Sendo as causas traumáticas as mais comuns, o acidente automobilístico é a principal, seguido por violência física, quedas, mergulho em águas rasas e participação em esportes recreacionais⁴. Por este motivo, a maior incidência de lesão ocorre em indivíduos do sexo masculino com idade entre 15 e 35 anos.

Tais lesões causam comprometimento proporcional à altura do segmento nervoso afetado. No evento da perda total dos movimentos e sensibilidade em dois membros, ocorre o que é chamado de paraplegia, que convencionalmente é caracterizada por lesão abaixo do nível da primeira vértebra torácica. Já as perdas parciais dos movimentos ou da sensibilidade (quando ocorrem em apenas dois membros) são chamadas de paraparesia⁵. Tetraplegia é o termo que designa a perda de movimentos e sensibilidade em quatro membros e também no tronco, convencionalmente caracterizada por lesão acima do nível da 1ª vértebra torácica. Por sua vez, o termo tetraparesia refere-se à perda parcial de movimentos ou sensibilidade em quatro membros e no tronco⁶. A perda da função nervosa, parcial ou total nos membros superiores e inferiores irá afetar parcial ou totalmente o movimento e a sensibilidade⁷. Neste sentido, a forma mais utilizada para se classificar o paciente com lesão medular é através da escala da Associação Americana de Lesão Medular (American Spinal Injury Association – ASIA)⁸. Esse

instrumento avalia, através dos dermatômos, o nível sensitivo de lesão e, através do exame de força muscular, o nível motor de lesão. A extensão da lesão é dividida em 5 níveis, sendo o indivíduo classificado como: ASIA A: lesão completa, ou seja, sem preservação das funções motoras e sensoriais abaixo do nível de lesão; ASIA B: sem preservação da função motora e com preservação sensorial abaixo do nível de lesão; ASIA C: manutenção da função motora abaixo do nível de lesão, porém com força muscular menor que grau 3; ASIA D: função motora preservada abaixo do nível de lesão, porém com força muscular igual ou maior que 3; e ASIA E: funções sensoriais e motoras preservadas abaixo do nível de lesão. As principais alterações causadas pela LM são de ordem neuromuscular, fisiológica, morfológica, metabólica e psicológica⁵.

É esperado que a prevalência de indivíduos com LM aumente substancialmente nas próximas décadas devido ao maior risco de acidentes e traumas físicos imposto pelo estilo de vida contemporâneo e principalmente devido a avanços na área médica, os quais têm assegurado que um número cada vez maior de indivíduos sobreviva ao período agudo pós-traumático⁹.

As alterações metabólicas têm sido descritas em pessoas com LM de forma consistente na fase aguda da lesão, que compreende o período imediato após o trauma e o período subsequente até o limite de um ano do mesmo¹⁰. As características metabólicas variam de acordo com fatores como idade, sexo, tempo, nível e magnitude da lesão (completa ou incompleta) e nível de atividade física.

Na fase crônica (tempo de lesão maior que um ano) existe menor quantidade de evidências científicas sobre o tema. Os primeiros estudos surgiram nas últimas décadas^{11,12} e, em comparação com a população dita saudável, a produção científica da área ainda pode ser considerada tímida.

Embora alguns estudos tenham sido realizados, ainda existem lacunas de conhecimento que não foram totalmente preenchidas nesta população. A importância do estudo dos aspectos metabólicos na fase crônica da lesão se deve ao fato de que alguns fatores como, por exemplo, alimentação inadequada, baixa prática de atividade física, aspectos da inflamação e do estresse oxidativo podem contribuir para a ocorrência de doenças cardiovasculares, que são atualmente a

principal causa de mortalidade entre as pessoas com LM^{13,14}. Consideráveis evidências têm sido produzidas a este respeito em outras populações¹⁵. A Síndrome Metabólica vem sendo descrita na população com LM^{8,11,16} e suas características mais marcantes são obesidade abdominal, hipertensão arterial, dislipidemias, intolerância à glicose, condições pró-inflamatórias, entre outras, e está associada ao maior risco cardiovascular. Contudo, embora alguns estudos apontem a ocorrência de síndrome metabólica em indivíduos com LM, Liang e colaboradores¹⁷ sugeriram que apesar da prevalência da mesma, encontrada nesta população, outros fatores de risco não tradicionais podem estar a ela relacionados ou contribuirão para o seu desenvolvimento.

Indivíduos com LM tendem a ter um status de inflamação crônica^{11,12}. A análise das causas de mortalidade revela que pessoas com tetraplegia têm maior incidência de septicemia do que pessoas não deficientes. Tetraplégicos têm taxa de mortalidade duas vezes maior devido às infecções/septicemia em comparação com seus pares paraplégicos^{18,19}. Dentre as principais causas de septicemia destacam-se a infecção urinária, úlceras de pressão e a ocorrência de infecção pulmonar¹³.

A alteração do sistema imunológico associada à lesão em indivíduos tetraplégicos aparenta estar relacionada com a falta de regulação simpática observada em indivíduos com lesão ao nível da sétima vértebra torácica, e acima¹⁸ “é suspeito que a falta de regulação simpática seja um forte contribuinte das alterações imunológicas observadas como perda do controle simpático dos órgãos linfóides que tem sido claramente definida”. Os autores do estudo supra citado citam ainda que a atividade das células NK (*Natural Killer Cells*) pode ser responsável pelo aumento das infecções em tetraplégicos. Em resumo, segundo os autores, o nível de lesão afeta a resposta imunológica em indivíduos com LM.

Manns e colaboradores¹² realizaram um estudo sobre os aspectos da aptidão física, inflamação e síndrome metabólica em indivíduos com paraplegia (n=22, com lesão variando de T2 a L2). O perfil identificado pelos autores apontou uma correlação entre baixos valores de HDL, com maior taxa de sobrepeso e inflamação sub-clínica, indicada pela elevação da taxa de interleucina 6 e PCR. Os autores encontraram ainda interessantes correlações do HDL com VO2 e com atividade física.

Nash e colaboradores²⁰ sugerem que a síndrome metabólica associada à baixa prática de atividade física e aumento das citocinas aterogênicas são facilitadores do aumento do risco cardiovascular, apontando que a alimentação inadequada pode influenciar o perfil metabólico. Além disso, relatam que as pessoas com LM maior têm tendência à inatividade física.

Sabemos porém, que nas últimas décadas houve uma considerável melhora no suporte clínico fornecido aos indivíduos com lesão medular, o que tem promovido uma redução da morbi-mortalidade por doenças respiratórias e infecciosas e um incremento substancial da sobrevida²¹. Como consequência do aumento da sobrevida, tem-se observado que as doenças cardiovasculares, tais como doença arterial coronária, doença cerebrovascular, arritmias e valvopatias, são significativamente maiores em indivíduos com LM em comparação com indivíduos saudáveis (IS)⁸. Além disso, a doença arterial coronária tende a ocorrer mais precocemente em pacientes com LM^{11,22,23}, indicando que estes indivíduos apresentam aceleração da aterogênese. Estas características fazem com que as doenças cardiovasculares já sejam apontadas como as principais causas de morte em indivíduos portadores de LM crônica^{8,11,24}.

Alguns estudos sugerem que as doenças cardiovasculares assintomáticas ocorrem em 30 a 50% dos pacientes com mais de uma década de LM, enquanto que em indivíduos fisicamente saudáveis com idade similar, sua prevalência é estimada em torno de 5-10%⁸.

Estudos prévios demonstraram que pacientes com uma média de aproximadamente 7 anos de LM já apresentam piora substancial da função diastólica do ventrículo esquerdo e um aumento substancial da espessura íntima-média carotídea, que é uma medida de aterosclerose subclínica^{25,26}, sugerindo que o desenvolvimento de doenças cardiovasculares pode ser um evento precoce pós-LM.

Tais evidências apontam para a LM crônica como um modelo singular em seres humanos para o estudo de alterações cardiovasculares relacionadas à inatividade física.

1.2. Lesão Medular, disfunção diastólica e aterosclerose

A LM crônica pode ser acompanhada de maior prevalência de dislipidemias, obesidade e diabetes mellitus, provavelmente induzida pela extrema inatividade física por ela imposta^{11,27,28,29}. Estes fatos poderiam justificar a maior frequência de doenças cardiovasculares nos pacientes com LM.

Entretanto, os indivíduos com LM parecem apresentar maior risco cardiovascular em comparação com os indivíduos saudáveis (IS), independente da variação dos fatores de risco tradicionais como idade, índice de massa corpórea, dislipidemias, diabetes mellitus, hipertensão arterial, tabagismo e níveis séricos de marcadores inflamatórios^{25,30,31,32}. Adicionalmente, com LM de longo prazo, a morbidade e a mortalidade por causas cardiovasculares excedem as causadas por doenças renais e pulmonares, causas primárias mais comuns de mortalidade descritas em décadas anteriores³³.

A disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (VE) é consistentemente descrita como um preditor independente de pior prognóstico cardiovascular³⁴. Na população em geral está associada a uma elevação independente na mortalidade entre 8 e 10 vezes, já em seus estágios iniciais^{35,36}. Já foi demonstrado que indivíduos com LM apresentam, em média, pior função diastólica aferida pelo Doppler tecidual em comparação com IS, o que poderia contribuir para explicar o maior risco cardiovascular relacionado à LM²⁶. No estudo supracitado, Matos-Souza e colaboradores observaram que a pior função diastólica dos indivíduos lesados não se correlacionou com idade, tempo de lesão, nível de lesão, medida casual da pressão arterial, índice de massa corpórea, parâmetros metabólicos e marcadores inflamatórios sistêmicos, também indicando que mecanismos alternativos podem estar envolvidos nas alterações diastólicas do ventrículo esquerdo relacionadas à LM. Porém, assim como foi observado com a aterosclerose subclínica, a atividade física regular pareceu se associar com melhor função diastólica nos indivíduos lesados, independente de variações em parâmetros clínicos, hemodinâmicos, metabólicos ou inflamatórios³⁷.

Estudos prévios mostraram que indivíduos acamados por longos períodos ou submetidos a vôos espaciais desenvolvem disfunção diastólica do VE^{38,39}, o que

suporta a noção de que a inatividade física pode ter um papel nas alterações diastólicas do VE.

Adicionalmente, além da pior função diastólica, um aumento da aterosclerose carotídea associado à LM, também de forma independente dos fatores de risco tradicionais, já foi previamente demonstrada^{25,40}. Em concordância com estas observações, Orakzai e colaboradores mostraram maior escore de cálcio coronário em pacientes lesados, também independentemente de fatores de risco tradicionais³⁰.

Jae e colaboradores⁴¹ demonstraram que atletas paraplégicos apresentam espessura íntima-média carotídea similar a de indivíduos fisicamente saudáveis e Matos-Souza e colaboradores⁴² mostraram que atletas portadores de LM (não só os paraplégicos como também os tetraplégicos) apresentam espessura íntima-média carotídea similar àquela de sujeitos fisicamente saudáveis, porém significativamente menor que a de indivíduos com LM sedentários. Estas observações sugerem um possível papel da inatividade física na aterogênese relacionada à LM crônica. É importante ressaltar que a aterosclerose associada à inatividade física é classicamente explicada por alterações no perfil metabólico e inflamatório e pelo desenvolvimento de obesidade e hipertensão arterial. Entretanto, o estudo supra citado também sugere que a redução da aterosclerose em atletas portadores de LM parece ocorrer independentemente de alterações metabólicas, hemodinâmicas e inflamatórias, indicando que a LM em humanos possa ser um modelo singular de aterosclerose induzida por inatividade física. Neste contexto, Schreiber e colaboradores⁴³ demonstraram que a aterosclerose carotídea relacionada à LM se associa com níveis séricos de LDL-oxidada e com medidas de pressão arterial obtidas pela Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA), mesmo em uma faixa de pressão considerada normal⁴⁴, sugerindo que estímulos hemodinâmicos e a oxidação de lipoproteínas podem exercer um papel neste processo.

Vários estudos avaliaram o impacto da atividade física nos fenótipos cardiovasculares de indivíduos com LM. Nesse sentido, relatou-se que os lesados medulares atletas (LM-A) exibem aterosclerose subclínica reduzida em comparação com os lesados medulares sedentários (LM-S), também independentemente da

variação dos fatores de risco cardiovasculares tradicionais⁴², indicando que a inatividade física *per se* parece influenciar diretamente a aterogênese em indivíduos LM. Estes dados, em conjunto, reforçam a idéia de que mecanismos alternativos devem estar envolvidos na gênese do aumento de risco cardiovascular e que a disfunção diastólica, assim como a aterosclerose, parece ser um bom marcador de avaliação desse risco.

1.3. Disfunção Diastólica: Fisiopatologia

Assim como a disfunção endotelial é para os vasos, a disfunção diastólica parece ser para o coração uma das manifestações mais precoces de lesão de órgão-alvo. Precede o desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda^{45,46} e de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada, que corresponde a cerca de 50% do total de casos de insuficiência cardíaca^{36,47, 48}.

O desempenho ideal do ventrículo esquerdo depende de sua capacidade de alternar-se entre relaxamento (diástole), permitindo um adequado preenchimento sanguíneo do VE, e contração (sístole) para que ocorra a ejeção de seu volume sistólico. Além disso, o volume sistólico deve aumentar em resposta a demandas fisiológicas, como atividade física e estados hiperdinâmicos, sem que se altere muito a pressão atrial⁴⁹. A função diastólica especificamente, depende de dois parâmetros essenciais: relaxamento ativo do miocárdio e propriedades passivas da parede ventricular^{34,50}. O primeiro é modulado pela pré e pós carga⁵⁰, inativação (mecanismos relacionados a homeostase do cálcio) e propriedades dos miofilamentos^{49,51}. O segundo depende dos cardiomiócitos *per se* (principalmente o citoesqueleto) e a matriz extracelular cardíaca, que dependem da interação cíclica ideal dos miofilamentos e de valvas mitral e aórtica competentes. Sincronia e relaxamento precoce em alguns segmentos associado a encurtamento pós-sistólico de outros, pode determinar disfunção diastólica⁵².

A principal consequência fisiopatológica da disfunção diastólica é o aumento das pressões de enchimento ventricular⁴⁹. Estas são consideradas acima do limite quando a pressão de artéria pulmonar ocluída for superior a 12 mmHg ou a pressão

diastólica final do ventrículo esquerdo for maior que 16 mmHg³⁴. Pressões de enchimento são determinadas principalmente pelas propriedades passivas da parede ventricular esquerda, mas também por um relaxamento incompleto do miocárdio e variações do seu tônus.

Diversos estímulos podem influenciar a função diastólica. Na última década, sua modulação neurohumoral tem sido alvo de intensa investigação. A maior parte da documentação científica melhor descreve o sistema adrenérgico como modulador agudo dessa função⁵³. Porém, peptídeos como a endotelina e angiotensina-II, parecem exercer efeitos agudos e crônicos sobre o relaxamento ativo do miocárdio e suas propriedades passivas^{54,55}.

A interação cíclica dos miofilamentos determina o ciclo de contração-relaxamento. Contração e relaxamento pertencem ao mesmo processo molecular de ativação transitória do miócito e estão intrinsecamente interligados⁵⁶. No âmbito molecular, a homeostase do cálcio desempenha um papel determinante no relaxamento do miocárdio⁵¹. Com efeito, a extrusão de cálcio citosólico é crucial para uma diástole normal, e os mecanismos que contribuem para reduzir os níveis de cálcio intracelular estão alterados na disfunção diastólica.

As principais proteínas reguladoras dos miofilamentos, como a troponina e a proteína C de ligação à miosina, também desempenham um papel na modulação das propriedades diastólicas cardíacas. A fosforilação da troponina I (Tn-I) pela fosfoquinase A (PKA)⁵⁷, fosfoquinase C (PKC)⁵⁸ e fosfoquinase G (PKG)⁵⁹ reduz a sensibilidade miofilamental ao cálcio resultando em maior relaxamento. Esta dessensibilização de miofilamentos induzida pela PKA requer a presença de outra proteína sarcomérica, a proteína C de ligação à miosina⁶⁰. Esta última parece ser uma importante mediadora da diástole, mas uma compreensão mais completa deste processo ainda é necessária.

A titina é uma proteína sarcomérica gigante cada vez mais reconhecida como determinante da rigidez do miocárdio e contribuinte na fisiopatologia da insuficiência cardíaca⁶¹. De fato, a rigidez passiva pode ser modificada pela modulação das propriedades mecânicas da região expansível da titina, principalmente por fosforilação e alterações nos níveis de cálcio intracelular. Fosforilação (PKA-

dependente) da sequência única N2B da titina reduz a tensão passiva de cardiomiócitos em animais⁶² e humanos⁶³. Isto representa um dos mecanismos que contribuem para a melhoria das propriedades diastólicas cardíacas sob estimulação beta adrenérgica. O cálcio e a proteína S100A1, uma proteína de ligação ao cálcio, também contribuem para a modulação da rigidez passiva do miocárdio. Juntas, elas parecem inibir a interação da titina-actina (de maneira cálcio-dependente), um dos fatores determinantes da rigidez passiva dos miócitos⁶⁴.

1.4. Ecocardiografia e Avaliação da Função Diastólica

A ecocardiografia consiste em um exame de ultra-som que usa ondas sonoras de alta frequência emitidas por um transdutor de cristal piezelétrico, para criar imagens que permitem avaliar inúmeras estruturas do coração e seu funcionamento: formas, tamanhos e espessuras do órgão, entrada e saída do sangue através das valvas, existência de massas e tumores, sopros, cicatrizes de infarto, doenças congênitas, alterações de contração e relaxamento, entre outros aspectos.

Nos modos unidimensional (M) e bidimensional (2D) é um método já consagrado na avaliação morfológica e funcional das estruturas cardíacas, permitindo visualização anatômica estática e dinâmica de suas estruturas, além da medição direta dos diâmetros de suas cavidades e das espessuras de suas paredes (figura 1).

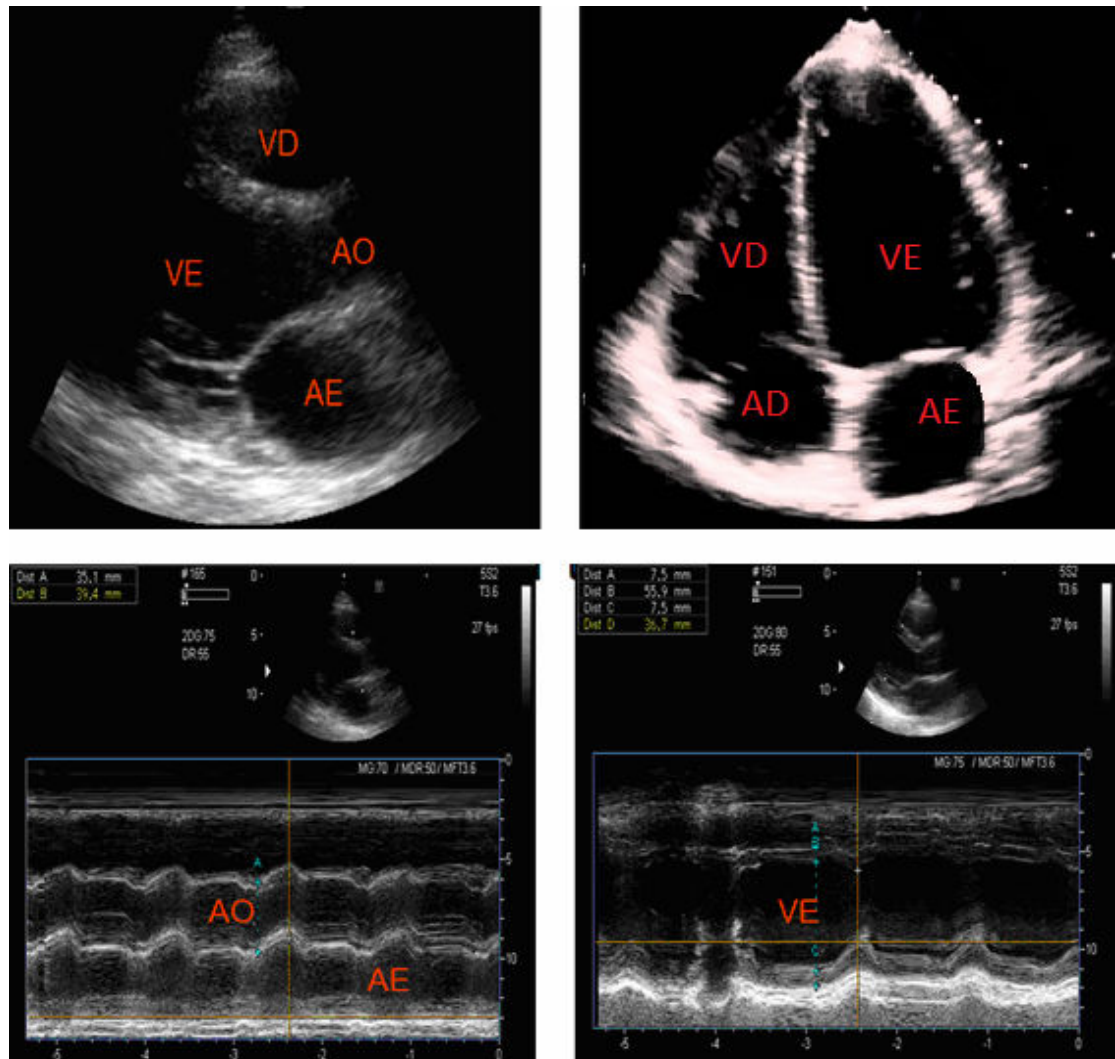


Figura 1: Incidências paraesternal (acima à esquerda) e apical (acima à direita) no ecocardiograma bidimensional. Abaixo incidências unidimensionais com medidas de diâmetros de cavidades e espessuras de paredes. AD (átrio direito), AE (átrio esquerdo), VD (ventrículo direito), VE (ventrículo esquerdo), AO (aorta ascendente).

O método de Doppler, baseado no efeito físico descrito por Christian Johann Doppler em 1842, é parte integrante da Ecocardiografia atual, permitindo a obtenção de informações provenientes de alvos em movimento, como das estruturas cardíacas e elementos figurados do sangue (hemácias, por exemplo)⁶⁵.

A base teórica desse efeito mostra como a frequência de uma onda emitida muda com a velocidade do emissor ou do observador. Isso pode ser observado em fenômenos cotidianos, como o som de uma sirene de ambulância, em que seu tom (frequência) é maior quando a ambulância está se aproximando do observador, e vai se reduzindo quando a ambulância se afasta.

Assim, associado ao exame anatômico 2D (comumente chamado de exame duplex), o Doppler nos permite avaliar padrões e velocidades de deslocamento de fluxos intracavitários e das estruturas cardíacas. Supondo-se que o transdutor do equipamento capte o movimento de um objeto analisado, deve-se esperar um deslocamento da frequência incidente sobre o objeto, promovendo aumento da resposta quando ambos se aproximam e redução quando se afastam. As hemácias ou estruturas em movimento, ao encontrarem uma onda sonora, comportam-se como corpos refletoras⁶⁶.

Alguns transdutores de uso clínico para análise espectral de Doppler utilizam um feixe contínuo de ultra-som (Doppler contínuo). O resultado final é um sinal composto que apresenta a variação de velocidade de todos os elementos móveis atravessados pelo feixe, trazendo alguma dificuldade na interpretação do sinal. Para contornar esta dificuldade, desenvolveu-se a técnica de Doppler com feixe pulsado. Um transdutor de Doppler pulsado contém um cristal que transmite ondas curtas de ultra-som (pulsos) em intervalos regulares e recebe o sinal refletido no resto do tempo, comparando-o com aquele transmitido. A onda pulsada permite ao Doppler medir uma região específica dentro de um campo de imagem, possibilitando assim a medida da velocidade em locais específicos selecionados. Esta técnica permite precisar a localização do volume de tecido do qual o sinal Doppler de fluxo sanguíneo foi coletado, ao contrário do que ocorre com a técnica de Doppler contínuo. A região onde os sinais Doppler são mensurados é chamada de volume amostra⁶⁵.

Durante o exame duplex, a frequência de deslocamento Doppler não é só disposta graficamente, como também é audível. A intensidade do som é diretamente proporcional ao deslocamento de frequência Doppler. Quanto maior a velocidade do fluxo sanguíneo (isto é, mais larga a frequência de deslocamento Doppler), mais audível se torna o som⁶⁷. Pode-se obter informações necessárias para a interpretação dos espectros de frequência. Essas podem ser classificadas em informações qualitativas, semiquantitativas ou quantitativas. As informações qualitativas constituem a presença ou ausência de fluxo na região analisada, sendo usadas na avaliação da direção e do sentido do fluxo e na avaliação da morfologia das ondas espectrais. As informações semiquantitativas sugerem as condições de fluxo ou deslocamento no vaso sanguíneo ou estrutura amostrados, de acordo com

a morfologia dos espectros adquiridos. As informações quantitativas são as medidas de velocidade, em especial de máximas e mínimas, que permitem a análise de impedância, resistividade e cálculos aproximados do volume de vazão, quando associados ao 2D. A técnica permite diferenciar o padrão Doppler característico de cada vaso sanguíneo ou estrutura estudados, além das mudanças no padrão de ondas, que podem ter significado patológico⁶⁷. Portanto, cada vaso ou estrutura apresenta uma “assinatura” ou traçado espectral característico que permite identificá-lo.

Após a aquisição dos ecos sonoros, o processamento do sinal realiza a transformação das várias ondas de frequências diferentes, num espectro de frequências, através de um procedimento matemático chamado transformação de Fourier. O sistema de processamento distribuirá as frequências de deslocamento Doppler num gráfico, levando em conta as densidades de frequência, ou seja, o número de ondas apresentadas numa mesma frequência⁶⁸. Convencionou-se que o fluxo em direção ao transdutor fica disposto acima da linha de base e o fluxo que vai em direção contrária ao transdutor fica disposto abaixo da linha de base. A linha de base representa fluxo zero.

A avaliação do fluxo sanguíneo diastólico através de valva mitral, em indivíduos em ritmo cardíaco regular sinusal, permite a obtenção do padrão e velocidade da onda E (fluxo de enchimento rápido ventricular) e onda A (fluxo de contração atrial), como visto na figura 2. A onda E reflete o gradiente de pressão entre o Átrio Esquerdo (AE) e o Ventrículo esquerdo (VE), durante a diástole inicial, sendo afetada pela pré-carga cardíaca e alterações do relaxamento do VE⁶⁹. Já a onda A traduz o gradiente AE-VE na diástole tardia, sendo afetada pela complacência do VE e gerada pela contração atrial⁷⁰.

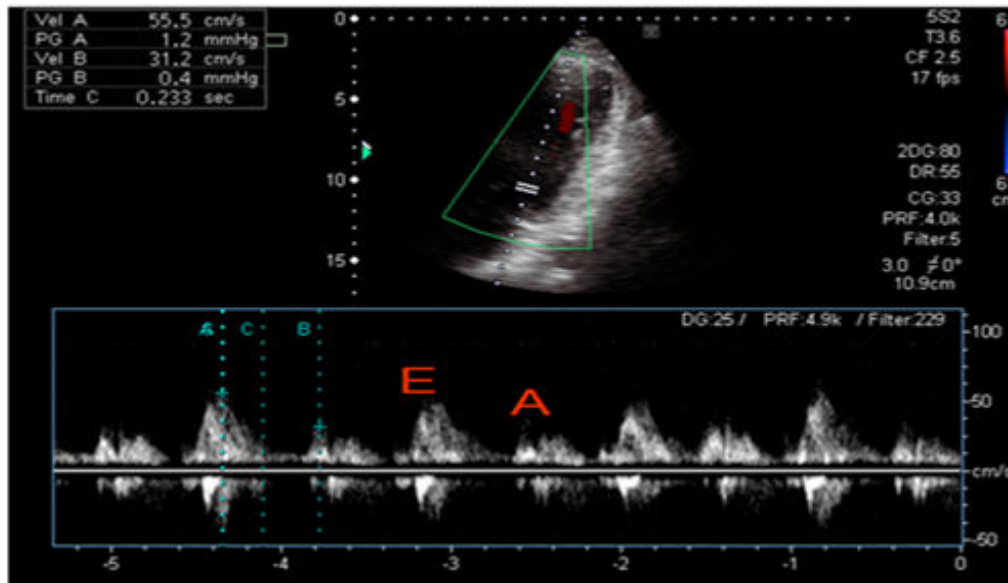


Figura 2: captação do padrão e velocidade de fluxo mitral ao Doppler. Fluxo de enchimento rápido (E), fluxo de contração atrial (A).

A maioria dos demais padrões e velocidades dos fluxos cardíacos, como da via de saída de VE, transvalvar aórtico e de artéria pulmonar, por exemplo, também podem ser obtidos pela mesma técnica.

Adicionalmente, a avaliação da função diastólica utiliza-se do recurso do Doppler tecidual do anel mitral (figura 3). Este método avalia as velocidades de deslocamento do referido anel em suas porções lateral e septal, durante a fase de enchimento rápido na diástole inicial (Em), durante a contração atrial na diástole final (Am) e de sua movimentação longitudinal durante a contração ventricular (Sm), esta última nos dando informações sobre a função sistólica do VE⁷¹. Assim, espera-se que um coração com um padrão preservado de relaxamento ventricular, quando essas cavidades são preenchidas de sangue para posterior ejeção sistólica, tenha uma pronunciada movimentação do anel mitral e uma alta velocidade de deslocamento do sangue nessa fase, gerando ondas amplas tanto E quanto Em. Cabe aqui ressaltar entanto, que em condições patológicas os padrões de enchimento do VE podem ter uma relação em forma de U com a função diastólica do VE, levando-se em conta os padrões de velocidades da onda E, que podem apresentar valores de picos de velocidades semelhantes em indivíduos normais saudáveis e em pacientes com doença cardíaca (figura 4). Sabe-se assim, que em pacientes com cardiopatia estabelecida a relação E/Em tem as melhores correlações com pressões de enchimento do VE e índices invasivos de seu enrijecimento^{72,73}.

Sendo assim, mesmo em condições de alteração da função diastólica, onde a onda E pode ter amplitudes maiores, sua relação com a onda Em (que tenderá sempre a velocidades mais baixas) tende a ser tanto menor, quanto melhor for o padrão de relaxamento ventricular⁷⁰.

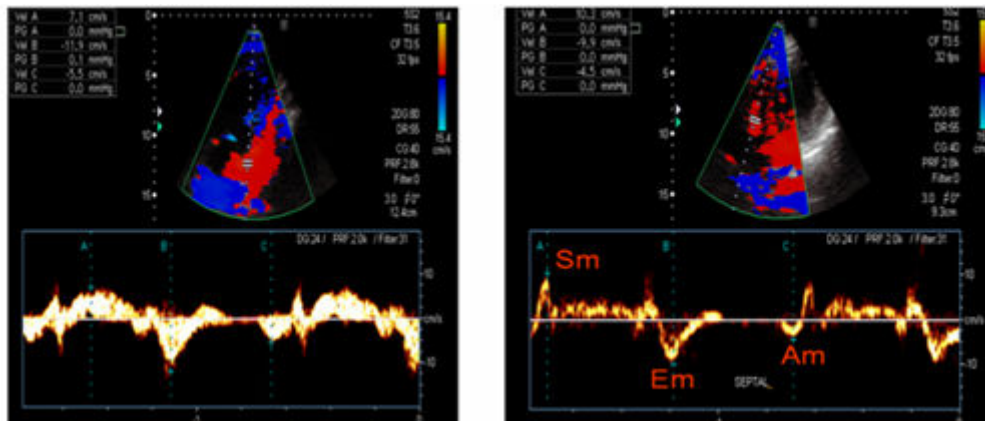


Figura 3: captação do padrão de velocidade de deslocamento do anel mitral ao Doppler tecidual. Sm (contração longitudinal), Em (diastólica inicial), Am (diastólica final).

A análise da influência da atividade física sobre a estrutura cardíaca de indivíduos com LM tem produzido resultados conflitantes^{74,75,76,77}. Alguns estudos prévios, com ecocardiografia convencional, também não demonstraram diferenças na função diastólica do VE entre indivíduos com LM treinados e não treinados^{74,75,76}. Neste estudo levantamos a hipótese de que a piora na função diastólica do VE induzida pela LM, avaliada pelo Doppler tecidual, pode ser atenuada pela prática de atividade física regular.

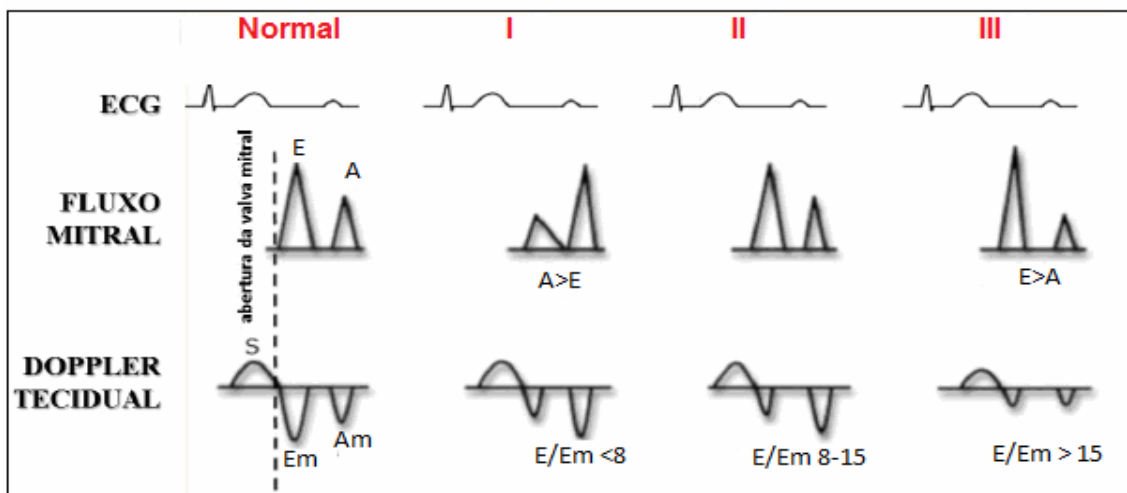


Figura 4: Avaliação e fases da disfunção diastólica do VE. I: alteração de relaxamento do VE, II: disfunção diastólica moderada (pseudonormal), III: padrão restritivo de enchimento do VE reversível (alteração da complacência) ECG: eletrocardiograma.

2. OBJETIVOS

Avaliar a função e a estrutura cardíaca, por ecocardiografia convencional e análise de Doppler tecidual, em indivíduos LM-A e comparar os dados obtidos com indivíduos LM-S e indivíduos saudáveis (IS).

Adicionalmente, avaliar se possíveis diferenças nas características cardíacas entre LM-A e LM-S são influenciadas pelo nível da lesão (tetraplegia ou paraplegia).

3. METODOLOGIA

3.1 Inclusão dos indivíduos

Um total de 58 homens (29 LM-A e 29 LM-S) com pelo menos um ano de LM e 29 homens sadios (IS) foram avaliados transversalmente. Os LM-S foram captados no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, enquanto os IS foram recrutados entre funcionários e estudantes da mesma universidade.

Os indivíduos identificados como sadios (IS) e lesados medulares sedentários (LM-S) não realizavam atividades esportivas, recreativas ou de trabalho que exigissem esforço físico intenso. A inclusão dos lesados medulares atletas (LM-A) envolveu competidores tetraplégicos praticantes regulares de rugby em cadeira de rodas ($n = 15$) e competidores paraplégicos de basquetebol ($N = 12$), handebol ($n = 1$) e tênis ($n = 1$) durante pelo menos um ano. Todos os atletas eram matriculados na Escola de Educação Física da Universidade Estadual de Campinas e tinham treinado em média $10,8 \pm 1,2$ horas por semana durante $4,2 \pm 0,5$ anos.

Os indivíduos com LM não apresentaram função motora preservada abaixo do nível de lesão. Em relação a isso, 50 indivíduos LM eram ASIA A e 8 indivíduos eram ASIA B (4 LM-S e 4 LM-A). Entre os indivíduos tetraplégicos LM-S, 11 tinham lesão em C4-C5 e 4 em C6-C7, respectivamente, enquanto que entre os indivíduos paraplégicos LM-S, 9 apresentaram lesão $< T6$ e 5 $\geq T6$, respectivamente. Entre os tetraplégicos LM-S, 7 tiveram lesão em C4-C5 e 8 C6- C7, respectivamente, enquanto que entre os indivíduos paraplégicos LM-A, 5 tiveram lesão $< T6$ e 9 $\geq T6$, respectivamente.

O consentimento informado por escrito foi obtido de cada indivíduo incluído, estando o protocolo do estudo de acordo com as diretrizes éticas da Declaração de Helsinki de 1975, bem como com a aprovação prévia do comitê de recursos humanos da instituição. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Campinas.

3.2 Critérios de exclusão

Critérios de exclusão para todos os grupos de indivíduos incluíram diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia³³, tabagismo atual ou prévio, coronariopatia conhecida, doença cardíaca ou pulmonar, câncer, terapia médica regular e evidência clínica de infecção ativa.

3.3 Dados clínicos, laboratoriais e hemodinâmicos

Os dados clínicos incluíram informações sobre a idade e tempo de duração da lesão dos participantes. Entre os LM-A, o tempo acumulado de treinamento foi calculado como anos de treinamento X horas/semana de treinamento. O Índice de Massa Corporal foi calculado como peso corporal dividido pela altura ao quadrado. As amostras de sangue foram obtidas pela manhã após 12h de jejum para análise de glicose, frações lipídicas e proteína C- Reativa.

A pressão arterial Ambulatorial foi medida utilizando um dispositivo oscilométrico digital validado com os indivíduos na posição sentada (Omron HEM-705CP, Omron Corp, Quioto, Japão). Duas leituras foram realizadas e se a média entre elas diferisse em mais de 5mmHg, uma medida adicional era realizada e então usada.

3.4 Estudos ecocardiográficos

Os estudos ecocardiográficos foram realizados em cada um dos indivíduos em posição sentada, com um aparelho Vivid 3 Pro (General Electric, Milwaukee, WI, EUA) equipado com um transdutor de 2,5 MHz, como anteriormente descrito^{26,78}.

A massa do VE foi calculada de acordo com a fórmula: $1,04 * (\text{diâmetro diastólico final VE} + \text{espessura septal} + \text{espessura da parede posterior})^3 - (\text{diâmetro diastólico final VE})^3 - 13.6g$ ⁷⁹. A espessura relativa da parede foi calculada como duas vezes a espessura da parede posterior dividida pelo diâmetro diastólico final do VE. A velocidade de fluxo mitral foi examinada pelo doppler pulsado a partir da visão apical de 4 câmaras e os seguintes índices foram avaliados: pico da velocidade de fluxo de enchimento rápido (E), pico de velocidade de fluxo de contração atrial (A) e relação fluxo rápido/atricial (E/A). O doppler tecidual avaliou as paredes ventriculares septal e lateral, como já previamente descrito²⁶. As velocidades do pico espectral da

contração longitudinal (Sm), diastólica inicial (Em) e final (Am) de 3 batimentos consecutivos foram analisadas. O volume sistólico foi obtido a partir de estudo com doppler do fluxo aórtico no nível do anel e área de transversal aórtica⁸⁰. Raiz da aorta, VE e dimensões do átrio esquerdo foram avaliados a partir de traçados em modo M guiados pelo 2D, de acordo com as diretrizes da Sociedade Americana de Ecocardiografia⁸¹. O débito cardíaco foi calculado como volume sistólico X frequência cardíaca, enquanto a resistência vascular periférica foi obtida pela fórmula: pressão arterial média/débito cardíaco. Variabilidade intra-observador de massa do VE, Sm e Em foram < 6%, <7% e <7%, respectivamente.

4. RESULTADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados e a análise estatística da presente tese estão apresentados no seguinte artigo: "**Physical Activity and Improved Diastolic Function in Spinal Cord–Injured Subjects**", publicado no periódico *Medicine & Science in Sports & Exercise*, conforme segue abaixo:

Physical Activity and Improved Diastolic Function in Spinal Cord–Injured Subjects

Guilherme de Rossi^{*1}, José R. Matos-Souza^{*1}, Anselmo de A. Costa e Silva², Luis F. Campos², Luiz G. Santos², Eliza R Azevedo³, Karina C. Alonso³, Layde R. Paim¹, Roberto Schreiber¹, José L. Gorla², Alberto Cliquet Jr.^{3,4}, and Wilson Nadruz Jr.¹

* Both authors contributed equally to this work

¹Department of Internal Medicine, University of Campinas, Campinas, Brazil; ²School of Physical Education, University of Campinas, Campinas, SP, Brazil; ³Department of Orthopaedics, School of Medical Sciences, University of Campinas, Campinas, SP, Brazil; ⁴Department of Electrical Engineering, University of São Paulo (USP), São Carlos, SP, Brazil

Corresponding Author:

Wilson Nadruz Junior, MD, Ph.D.

Departamento de Clínica Médica,

Faculdade de Ciências Médicas,

Universidade de Campinas,

Cidade Universitária Zeferino Vaz,

13081-970, Campinas, SP, Brazil.

Phone/FAX: (55) (19) 3521 7836; E-mail: wilnj@fcm.unicamp.br

Running title: Spinal cord injury, heart and exercise

Disclosure of funding

This work was supported by grants from FAPESP (2010/16252-0) and CNPq (476909/2012-0 and 303539/2010-0), Brazil.

Conflicts of interest: None

Abstract

Purpose: Subjects with spinal cord injury (SCI) have been reported to present impaired left ventricular (LV) diastolic function in comparison with able-bodied ones. The present study investigated the effect of regular physical activity on the cardiac structure and function of SCI subjects.

Methods: Fifty-eight SCI men [29 sedentary (SCI-S) and 29 athletes (SCI-A)] and 29 able-bodied men (AB) were cross-sectionally evaluated by clinical, laboratory, hemodynamic and echocardiographic analysis. All enrolled subjects were normotensive, non-diabetic, non-smoker and normolipemic and the studied groups presented similar age and body mass index.

Results: SCI-S presented similar LV structural and systolic parameters, but higher E/Em (8.0 ± 0.5) and lower Em/Am (1.18 ± 0.09) ratios than SCI-A and AB (E/Em = 6.4 ± 0.3 and 5.9 ± 0.3 , respectively; Em/Am = 1.57 ± 0.12 and 1.63 ± 0.08 , respectively; all $p < 0.05$ compared to SCI-S). Analysis of SCI individuals according to injury level revealed that tetraplegic athletes had similar features compared to sedentary tetraplegics subjects, except for higher Em (10.9 ± 0.6 vs. 8.6 ± 0.7 cm/s; $p < 0.05$) and lower E/Em ratio (6.3 ± 0.4 vs. 8.8 ± 0.8 ; $p < 0.05$), while paraplegic athletes had similar features compared to sedentary paraplegic individuals, except for higher LV end-diastolic diameter (49.4 ± 1.4 vs. 45.0 ± 1.0 mm; $p < 0.05$) and Em/Am ratio (1.69 ± 0.20 vs. 1.19 ± 0.08 ; $p < 0.05$), and lower LV relative wall thickness (0.330 ± 0.012 vs. 0.369 ± 0.010 ; $p < 0.05$) and heart rate (67.1 ± 4.2 vs. 81.9 ± 2.8 b.p.m.; $p < 0.05$).

Conclusion: Regular physical activity is associated with improved LV diastolic function in SCI subjects and might exert distinct cardiac structural effects in tetraplegic and paraplegic subjects.

Keywords: paraplegia; tetraplegia; echocardiography; tissue Doppler; exercise.

Introduction

Subjects with spinal cord injury (SCI) have been reported to exhibit increased cardiovascular risk in comparison with able-bodied individuals independent of variation in traditional risk factors (12, 17, 24, 23). In addition, for long-term SCI, morbidity and mortality from cardiovascular causes now exceed those caused by renal and pulmonary conditions, the primary causes of mortality in previous decades (4).

Left ventricular (LV) diastolic dysfunction is consistently associated with increased risk for cardiovascular events (18). Previous reports have shown that individuals subjected to prolonged bed rest and spaceflight are known to develop LV diastolic dysfunction (19, 20), thus supporting the notion that physical inactivity might play a role in LV diastolic alterations. Likewise, data from tissue Doppler analysis demonstrated that subjects with SCI, who are subjected to remarkable physical inactivity, present worse LV diastolic function in comparison with able-bodied individuals (13).

Several studies have evaluated the impact of physical activity on cardiovascular phenotypes in SCI subjects. In this regard, SCI athletes were reported to exhibit reduced subclinical atherosclerosis in comparison with sedentary SCI ones independent of variation in traditional cardiovascular risk factors (14), indicating that physical inactivity per se might directly influence atherogenesis in injured subjects. Alternatively, the analysis of the influence of regular physical activity on cardiac structure of SCI subjects has yielded conflicting results (6, 22, 11, 25). Furthermore, studies using conventional echocardiography have failed to demonstrate differences in LV diastolic function between trained and untrained SCI individuals (6, 22, 11). In this report, we hypothesized that SCI-induced reductions in LV diastolic function, assessed by tissue Doppler analysis, might be attenuated by performance of regular physical activity. Thus, the purposes of this study were to evaluate cardiac function and structure by conventional echocardiography and tissue Doppler analysis in trained SCI athletes (SCI-A) and to compare the data with those from sedentary SCI individuals (SCI-S) and able-bodied subjects (AB). In addition, we assessed whether possible differences in cardiac features between SCI-A and SCI-S were influenced by injury level (tetraplegia or paraplegia).

Methods

Subjects

A total of 58 men (29 SCI-A and 29 SCI-S) with at least one year of SCI and 29 AB men were cross-sectionally evaluated. SCI-S were enrolled from the hospital of the State University of Campinas, while AB were recruited from employees and students of the same university.

Subjects labeled as AB and SCI-S did not perform sports, recreational physical activity or labor that required physical effort. SCI-A comprised competing tetraplegic athletes that were regularly performing wheelchair rugby (n=15) and competing paraplegic ones that were regularly performing basketball (n=12), handball (n=1) and tennis (n=1) for at least one year. All athletes were enrolled from the School of Physical Education of the State University of Campinas and had been training in average 10.8 ± 1.2 hours per week for 4.2 ± 0.5 years. Exclusion criteria for all groups included diabetes mellitus, systemic hypertension, hyperlipidemia (4), current or past smoking, known coronary artery, cardiac or pulmonary disease, cancer, regular medical therapy and clinical evidence of active infection. SCI subjects presented no preserved motor function below the injury level. In this regard, 50 SCI subjects were ASIA A and 8 individuals were ASIA B (4 SCI-S and 4 SCI-A). Among tetraplegic SCI-S, 11 and 4 subjects had injury at C4-C5 and C6-C7, respectively, while among paraplegic SCI-S, 9 and 5 individuals had injury at <T6 and \geq T6, respectively. Among tetraplegic SCI-A, 7 and 8 subjects had injury at C4-C5 and C6-C7, respectively, while among paraplegic SCI-A, 5 and 9 individuals had injury at <T6 and \geq T6, respectively. Written informed consent was obtained from each patient and the study protocol conforms to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki as reflected in a priori approval by the institution's human research committee. The study was approved by the University of Campinas Research Ethics Committee, and all participants provided written informed consent.

Clinical, laboratory and hemodynamic data

Clinical data included information on the participant's age and injury duration. Among SCI-A, cumulative training time was calculated as years of training X hours/week of

training. Body mass index was calculated as body weight divided by height squared. Blood samples were obtained on the morning after 12h of fasting for analysis of glucose, lipid fractions and C-reactive protein.

Office blood pressure was measured using validated digital oscillometric device with the subjects in the sitting position (Omron HEM-705CP, Omron Corp, Kyoto, Japan). Two readings were averaged and if they differed by more than 5mmHg, one additional measurement was performed and then averaged.

Echocardiography studies

Echocardiography studies were performed by a skilled physician on each subject in the sitting position with a Vivid 3 Pro apparatus (General Electric, Milwaukee, WI, USA) equipped with a 2.5-MHz transducer, as previously described (13, 9). Aortic root, LV and left atrial dimensions were assessed from 2D guided M-mode tracings, according to the recommendations of the American Society of Echocardiography (10). LV mass was calculated according to the formula: $1.04 \times (\text{LV end-diastolic diameter} + \text{septal thickness} + \text{posterior wall thickness})^3 - (\text{LV end diastolic diameter})^3 - 13.6\text{g}$ (3). Relative wall thickness was computed as twice the posterior wall thickness divided by LV end-diastolic diameter. Mitral inflow velocity was examined with pulsed Doppler from the 4-chamber apical view and the following indices were evaluated: peak early inflow velocity (E), peak atrial inflow velocity (A), and peak early/atrial velocity ratio (E/A). Tissue Doppler imaging evaluated the septal and lateral ventricular walls, as previously described (13). Peak spectral longitudinal contraction (Sm), initial (Em), and final (Am) diastolic velocities for 3 consecutive beats were analyzed. Stroke volume was generated from Doppler interrogation of transaortic flow at the aortic annular level and aortic cross-sectional area (2). Cardiac output was calculated as stroke volume X cardiac frequency, while peripheral vascular resistance was obtained by the formula: mean blood pressure/cardiac output. Intraobserver LV mass, Sm and Em variabilities were <6%, <7% and <7%, respectively.

Statistical Analysis

Results were analyzed using SPSS 15.0™. Continuous normal and non-normal variables are presented as mean \pm standard error and median (25–75th percentile), respectively. Based on previous studies (13, 14), a sample size of at least 14 individuals in each group was considered suitable for detecting significant differences in LV diastolic function regarding values of alpha error = 0.05 and beta error = 0.80. The Kolmogorov–Smirnov test was used to test for normal distribution of the variables. Differences in clinical, laboratory, hemodynamic and echocardiographic continuous variables were evaluated by unpaired t-test or one-way ANOVA followed by Tukey test for pairwise comparisons, while differences in triglycerides levels were evaluated by Mann–Whitney test or Kruskal–Wallis test followed by Wilcoxon signed rank test for pairwise comparisons. χ^2 was used to compare categorical variables. Assessment of bivariate correlations between variables was examined using Pearson's correlation coefficient for normally distributed data and Spearman's rank correlation coefficient for non-normal data. Twoway ANCOVA was used to assess intergroup differences in selected variables after adjustment for relevant covariates. A p-value <0.05 was considered significant.

Results

Clinical, laboratory and hemodynamic features of enrolled subjects are presented in Table 1. The studied groups exhibited similar features, except for lower systolic blood pressure values in SCIA and SCI-S compared to AB. In addition, SCI-S exhibited higher C-reactive protein levels than AB and higher heart rate than SCI-A.

Echocardiographic features of the studied individuals are shown in Table 2. Structural cardiac variables were similar among the studied groups, except for lower left atrial diameter in both SCI groups in comparison with AB, and lower LV chamber diameter and stroke volume in SCI-S compared to SCI-A. The analysis of LV diastolic function revealed that SCI-S and SCI-A presented lower Em levels than AB. However, SCI-A and AB exhibited similar E/Em and Em/Am ratios, which were respectively lower and higher than those detected in SCI-S. The differences in E/Em and Em/Am ratios between SCI-A and SCI-S and between SCI-S and AB remained statistically

significant after adjustment for heart rate, systolic blood pressure and C-reactive protein levels. Furthermore, no differences in markers of LV systolic function, namely ejection fraction and Sm, were detected among the studied groups.

The next step was to evaluate whether differences between SCI-S and SCI-A were influenced by injury level (paraplegia or tetraplegia). Tetraplegic athletes presented similar, clinical, laboratory, hemodynamic and echocardiographic features compared to sedentary tetraplegic individuals, except for higher E/Em ratio and lower Em values (Table 3). Paraplegic athletes exhibited higher Em/Am ratio, LV chamber diameter and stroke volume and lower heart rate and relative wall thickness in comparison with sedentary paraplegic individuals (Table 4). There was also a trend toward higher LV mass index ($p=0.07$) in paraplegic athletes. No further difference was detected between the paraplegic subgroups. In addition AB presented E/Em (5.9 ± 0.3) and Em/Am (1.63 ± 0.08) values that were statistically similar to those exhibited by tetraplegic athletes (E/Em= 6.3 ± 0.4 ; $p=0.398$ compared to AB; Em/Am= 1.46 ± 0.14 ; $p=0.181$ compared to AB) and paraplegic athletes (E/Em= 6.6 ± 0.5 ; $p=0.192$ compared to AB; Em/Am= 1.69 ± 0.20 ; $p=0.728$ compared to AB).

We then assessed whether cumulative training time, estimated as the product of years of training X hours/week of training, correlated with echocardiographic features of tetraplegic and paraplegic athletes. In tetraplegic athletes no correlation was detected between training time and cardiac features. In paraplegic athletes, however, cumulative training time correlated with stroke volume ($r=0.91$; $p<0.001$), LV end-diastolic diameter ($r=0.84$; $p<0.001$), relative wall thickness ($r=0.77$; $p=0.001$), LV mass index ($r=0.73$; $p=0.003$) and LV end-systolic diameter ($r=0.67$; $p=0.009$), but with no further echocardiographic parameter.

Discussion

In the present report we showed that: 1) worse LV diastolic function was detected in SCI-S compared to SCI-A and AB, independent of variation in clinical, hemodynamic, metabolic and inflammatory variables; 2) analysis split by injury level revealed that both tetraplegic and paraplegic athletes exhibited markers of improved diastolic

function in comparison with respective sedentary individuals; and 3) paraplegic athletes presented a pattern of eccentric LV remodeling in comparison with sedentary paraplegic individuals. In general, these findings suggest that regular physical activity is associated with improved LV diastolic function in SCI individuals and further indicate that injury level may influence the effects of regular exercise on cardiac structure.

Sedentary SCI subjects have been reported to present worse diastolic function than able-bodied individuals (13). Likewise, individuals subjected to prolonged bed rest and spaceflight are known to develop LV diastolic dysfunction (19, 20). These data suggest that physical inactivity might play an important role in the setting of LV diastolic alterations in these aforementioned populations. In the present report we found that SCI-S exhibited echocardiographic evidence of worse diastolic function, namely higher E/Em ratio and lower Em/Am, compared to the SCI-A and AB. In addition, separated analysis of paraplegic and tetraplegic individuals confirmed that trained subjects from both groups presented markers of better diastolic function compared to untrained ones. Previous studies have evaluated the cardiac function and structure in trained and untrained SCI individuals (6, 22, 11), but they did not report any difference in echocardiographic markers of diastolic function. The reason for these discrepancies can be explained by differences in the echocardiographic protocol. None of those aforementioned studies performed tissue Doppler analysis, which is a more sensitive approach in order to assess LV diastolic function (10, 18). Indeed, differences in diastolic function between trained and untrained SCI individuals in our study were only detected by tissue Doppler analysis and not by conventional echocardiography. Therefore, our findings provide novel evidence that regular training is coupled with better diastolic function in SCI individuals and further support the notion that tissue Doppler analysis is a more adequate procedure in order to assess LV function in these populations.

The reasons by which physical activity might influence LV function in SCI individuals are not apparent in our study. Noticeably, better diastolic function in SCI-A was independent of variation in time and level of injury as well as in hemodynamic (blood pressure and cardiac output), metabolic (body mass index, glucose and lipid profile) and inflammatory (C-reactive protein) variables when compared to SCI-S. These findings suggest that alternative mechanisms could explain the impact of physical

activity on LV diastolic function. In this context, previous studies showed that regular exercise stimulates increases in myocardial sarcoplasmic reticulum calcium uptake, thus improving LV relaxation (7, 8, 1). Nevertheless, further studies are necessary to unveil the precise mechanisms underlying the association between physical activity and LV diastolic function in injured subjects.

Our analysis of tetraplegic subjects revealed similar characteristics between trained (wheelchair rugby players) and untrained subjects, except for higher E_m and lower E/E_m ratio in athletes, which are echocardiographic markers of better diastolic function (10, 18). To our knowledge, this is the first report to compare the cardiac features between trained and untrained tetraplegic individuals. In addition, similar E/E_m ratio and E_m/A_m ratio were detected in trained tetraplegics and AB subjects. These latter findings are in agreement with those reported by West et al (25), who found comparable LV diastolic function assessed by tissue Doppler analysis in 12 tetraplegic wheelchair rugby players and 12 able-bodied subjects. This aforementioned report also showed lower LV mass and LV end-diastolic diameter in SCI athletes, which was assumed to be consequent to lower cardiac output levels observed in these individuals. In our report, however, cardiac output did not statistically differ between tetraplegic athletes and AB individuals, which could explain the similar LV mass and LV end-diastolic diameter values observed in these groups.

Conflicting data have been reported regarding the impact of regular exercise on cardiac parameters in paraplegic individuals. Gates et al evaluated 21 trained and 5 sedentary paraplegic subjects and found no differences in LV structure and function (6). Likewise, Schumacher et al investigated 25 endurance-trained SCI athletes and 10 untrained SCI subjects (both groups were mostly composed by paraplegic individuals) and observed no differences in echocardiographic features between the samples (22). Conversely, Maggioni et al. investigated 10 aerobically trained and 7 untrained paraplegic individuals and found higher LV mass and septal thickness in trained subjects (11). In the present report, paraplegic athletes (mostly wheelchair basketball players) exhibited significantly higher LV chamber diameter and stroke volume and lower relative wall thickness and a trend toward higher LV mass index than sedentary ones. The explanations for the differences among the studies are not clear, but may be related to variation in exercise protocols, sample sizes and background features of studied subjects. Nevertheless it was noticeable that the LV

eccentric remodeling pattern coupled with lower heart rate seen in our paraplegic athletes resembled a pattern of volume overload, commonly seen in aerobically trained able-bodied subjects who exhibit preserved autonomic function (21). Since paraplegic subjects present lower SCI levels, and therefore, more preserved autonomic function and volemic regulation (16), it seems intuitive that paraplegic athletes developed cardiovascular adaptations closer to AB than to tetraplegic ones. In addition, cumulative training time (the product of years of training X hours of training/week) directly correlated with LV chamber volume, stroke volume and LV mass in paraplegic athletes, supporting the notion that LV structural remodeling was related to the time of training experienced by these individuals. Finally, tissue Doppler analysis revealed higher Em/Am ratio in physically active paraplegic individuals than in sedentary ones. Given that Em/Am ratio exhibits a direct relationship with better LV diastolic function (15), it can be argued that regular activity was also coupled with improved LV diastolic function in subjects with lower injury level.

One aspect of our protocol that deserves further comments was the strict criteria of subject selection and therefore the homogeneity of our sample. We excluded individuals with obesity, hyperlipidemias, diabetes mellitus, hypertension and smoking, which are commonly seen after chronic SCI (16) and could be potential confounders in the analysis. In addition, we only included SCI subjects without any preserved motor function below the injury level, a feature that is associated with increased physical inactivity. However, two potential limitations should be acknowledged. First, the cross-sectional design limits our ability to infer a causal relationship between physical inactivity and variation in cardiac parameters in SCI individuals. Second, the inclusion of only male patients means that the results cannot yet be applied to female patients.

In summary, this report showed that regular physical activity was associated with improved LV diastolic function in SCI subjects, independent of variation in hemodynamic, metabolic and inflammatory parameters. In addition, paraplegic, but not tetraplegic athletes, exhibited a pattern of LV eccentric remodeling.

Further longitudinal studies are necessary to confirm the current evidence and to unveil the precise mechanisms by which physical inactivity is associated with impaired LV diastolic function.

Acknowledgements

The study was funded by grants from FAPESP (2010/16252-0) and CNPq (476909/2012-0 and 303539/2010-0), Brazil. The authors report no conflicts of interest. The results of the present study do not constitute endorsement by the American College of Sports Medicine.

References

1. Bupha-Intr T, Laosiripisan J, Wattanapermpool J. Moderate intensity of regular exercise improves cardiac SR Ca²⁺ uptake activity in ovariectomized rats. *J Appl Physiol*. 2009; 107(4):1105-12.
2. Cipolli JA, Souza FA, Ferreira-Sae MC et al. Sex-specific hemodynamic and nonhemodynamic determinants of aortic root size in hypertensive subjects with left ventricular hypertrophy. *Hypertens Res*. 2009; 32(11): 956-61.
3. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55(4): 613-618.
4. Executive Summary: The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation And Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001; 285: 2486-2497.
5. Garshick E, Kelley A, Cohen SA, Garrison A, Tun CG, Gagnon D, Brown R. A prospective assessment of mortality in chronic spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2005; 43(7): 408-416.
6. Gates PE, Campbell IG, George KP. Absence of training-specific cardiac adaptation in paraplegic athletes. *Med Sci Sports Exerc*. 2002; 34(11):1699-704.
7. Kemi OJ, Ceci M, Condorelli G, Smith GL, Wisloff U. Myocardial sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase function is increased by aerobic interval training. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008;15(2):145-8.
8. Kemi OJ, Ellingsen O, Smith GL, Wisloff U. Exercise-induced changes in calcium handling in left ventricular cardiomyocytes. *Front Biosci*. 2008;13(1):356-68.

9. Lacchini R, Jacob-Ferreira AL, Luizon MR et al. Matrix metalloproteinase 9 gene haplotypes affect left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Clin Chim Acta*. 2010; 411(23-24): 1940-4.
10. Lang RM, Bierig M, Devereux RB et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006; 7(1): 79–108.
11. Maggioni MA, Ferratini M, Pezzano A, Heyman JE, Agnello L, Veicsteinas A, Merati G. Heart adaptations to long-term aerobic training in paraplegic subjects: an echocardiographic study. *Spinal Cord*. 2012; 50(7): 538-42.
12. Matos-Souza JR, Pithon KR, Ozahata TM, Gemignani T, Cliquet A Jr, Nadruz Jr W. Carotid intima-media thickness is increased in patients with spinal cord injury independent of traditional cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis*. 2009; 202(1): 29-31.
13. Matos-Souza JR, Pithon KR, Oliveira RT, Teo FH, Blotta MH, Cliquet A Jr, Nadruz W Jr. Altered left ventricular diastolic function in spinal cord injury subjects. *Spinal Cord*. 2011; 49(1): 65-69.
14. Matos-Souza JR, Silva AA, Campos LF et al. Physical activity is associated with improved subclinical atherosclerosis in spinal cord injury subjects independent of variation in traditional risk factors. *Int J Cardiol*. 2013;167(2):592-3.
15. Muller-Brunotte R, Kahan T, Malmqvist K, Ring M, Edner M. Tissue velocity echocardiography shows early improvement in diastolic function with irbesartan and atenolol therapy in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. Results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol (SILVHIA). *Am J Hypertens*. 2006;19(9): 927-36.
16. Myers J, Lee M, Kiratli J. Cardiovascular disease in spinal cord injury: an overview of prevalence, risk, evaluation, and management. *Am J Phys Med Rehabil*; 2007; 86: 142-152.
17. Orakzai SH, Orakzai RH, Ahmadi N et al. Measurement of coronary artery calcification by electron beam computerized tomography in persons with chronic spinal cord injury: evidence for increased atherosclerotic burden. *Spinal Cord*. 2007; 45(12): 775-779.

18. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28(20): 2539–2550.
19. Perhonen MA, Franco F, Lane LD et al. Cardiac atrophy after bed rest and spaceflight. *J Appl Physiol.* 2001; 91(2): 645–653.
20. Perhonen MA, Zuckerman JH, Levine BD. Deterioration of left ventricular chamber performance after bed rest: ‘cardiovascular deconditioning’ or hypovolemia? *Circulation.* 2001; 103(14): 1851–1857.
21. Scharhag J, Schneider G, Urhausen A, Rochette V, Kramann B, Kindermann W. Athlete's heart: right and left ventricular mass and function in male endurance athletes and untrained individuals determined by magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40(10):1856-63.
22. Schumacher YO, Ruthardt S, Schmidt M, Ahlgrim C, Roecker K, Pottgiesser T. Total haemoglobin mass but not cardiac volume adapts to long-term endurance exercise in highly trained spinal cord injured athletes. *Eur J Appl Physiol.* 2009;105(5):779-85.
23. Thijssen DH, De Groot PC, van den Bogerd A, Veltmeijer M, Cable NT, Green DJ, Hopman MT. Time course of arterial remodelling in diameter and wall thickness above and below the lesion after a spinal cord injury. *Eur J Appl Physiol.* 2012; 112(12): 4103-9.
24. Wang YH, Chen SY, Wang TD, Hwang BS, Huang TS, Su TC. (2009) The relationships among serum glucose, albumin concentrations and carotid atherosclerosis in men with spinal cord injury. *Atherosclerosis.* 2009; 206(2): 528-534.
25. West CR, Campbell IG, Shave RE, Romer LM. Resting cardiopulmonary function in Paralympic athletes with cervical spinal cord injury. *Med Sci Sports Exerc.* 2012; 44(2): 323-9.

Table 1. Clinical and hemodynamic features of all enrolled subjects.

Variable	AB (n=29)	ACI-S (n=29)	SCIA (n=29)
Clinical features			
Age, years	30.8±0.9	31.9±1	29.4±1.2
Time of injury, years		7.5±0.9	9.2±1.1
Tetraplegic, n (%)		15 (52)	15 (52)
Body mass index, kg/m ²	23.7±0.6	23.3±0.6	22.4±0.6
Glucose, mg/dL	81.0±1.6	82.8±1.6	80.2±1.0
LDL-cholesterol, mg/dL	100.2±8.5	104.9±5.5	98.8±5.1
HDL-cholesterol, mg/dL	44.5±2.4	39.7±1.2	39.4±1.5
Triglycerides, mg/dL	89 (42)	89 (59)	82 (33)
Log C-reactive protein, mg/dL [#]	1.11±0.15	1.68±0.12*	1.40±0.18
Systemic hemodynamic features			
Systolic BP, mmHg	119.4±2.5	106.7±2.8*	109.9±3.3*
Diastolic BP, mmHg	72.1±2.4	65.9±2.1	68.5±2.4
Heart rate, b.p.m.	72.0±1.7	76.5±2.1	68.8±2.4 [†]
Cardiac output (L/min)	5.0±0.2	4.7±0.2	4.8±0.2
PVR (dynes x s x cm ⁻⁵)	1471±79	1386±52	1456±68

Legend. AB – able-bodied; SCI-S – sedentary SCI; SCI-A – SCI athletes; SCI – spinal cord injury; LDL – low density lipoprotein; HDL – high density lipoprotein; BP – blood pressure; PVR - peripheral vascular resistance; *p at least<0.05 compared to AB. [†]p at least<0.05 compared to SCI-S. [#] A constant (2.00) was added to each value of log C-reactive protein.

Table 2. Echocardiographic features of all enrolled subjects.

Variable	AB (n=29)	ACI-S (n=29)	SCIA (n=29)
Aortic root diameter, mm	31.4±0.6	30.0±0.6	31.0±0.6
Left atrium diameter, mm	32.4±0.9	29.5±0.8*	28.8±0.8*
LV end-diastolic diameter, mm	46.8±0.8	44.6±0.7†	47.6±0.9
LV end-systolic diameter, mm	29.0±0.7	28.0±0.6†	30.2±0.7
Stroke volume, mL	69.4±2.8	61.2±2.3†	70.2±3.0
Interventricular septum, mm	8.5±0.2	8.4±0.2	8.2±0.1
Posterior wall thickness, mm	8.3±0.2	8.0±0.1	8.0±0.1
Relative wall thickness, mm	0.359±0.008	0.360±0.008	0.338±0.008
LV mass index, g/m ²	86.8±4.0	78.1±2.6	85.4±2.9
LV Ejection fraction, %	68.2±1.1	67.1±0.9	66.3±0.8
E/A Ratio	1.60±0.04	1.53±0.09	1.63±0.08
Em, cm/s	13.2±0.7	9.2±0.4*	11.0±0.5*
Am, cm/s	8.1±0.3	8.6±0.5	7.9±0.6
Em/Am Ratio	1.63±0.08	1.18±0.09*†#	1.57±0.12
E/Em Ratio	5.9±0.3	8.0±0.5*†#	6.4±0.3
Sm, cm/s	10.3±0.4	10.1±0.5	10.3±0.5

Legend. AB – able-bodied; SCI-S – sedentary SCI; SCI-A – SCI athletes; SCI – spinal cord injury; LV – left ventricular. *p at least<0.05 compared to AB. †p at least<0.05 compared to SCIA. #p at least<0.05 compared to AB or SCI-A adjusted for heart rate, systolic blood pressure and C-reactive protein.

table 3. Clinical, hemodynamic and echocardiographic features of tetraplegic subjects.

Variable	Sedentary (n=15)	Athletes (n=15)
<i>Clinical features</i>		
Age, years	31.6±1.9	29.0±1.6
Time of injury, years	7.7±1.1	7.6±1.1
Body mass index, kg/m ²	21.8±0.9	21.3±0.6
Glucose, mg/dL	82.7±2.0	80.0±1.6
LDL-cholesterol, mg/dL	93.0±8.1	100.3±8.3
HDL-cholesterol, mg/dL	36.6±1.3	36.2±1.4
Triglycerides, mg/dL	95 (96)	73 (51)
Log C-reactive protein, mg/dL [#]	1.70±0.14	1.27±0.18
<i>Systemic hemodynamic features</i>		
Systolic BP, mmHg	98.7±2.9	102.0±4.9
Diastolic BP, mmHg	61.4±2.4	64.5±2.9
Heart rate, b.p.m.	70.4±2.3	70.4±2.6
Cardiac output (L/min)	4.2±0.2	4.5±0.4
PVR (dynes x s x cm ⁻⁵)	1414±66	1441±88
<i>Echocardiographic features</i>		
Aortic root diameter, mm	29.6±0.9	30.3±0.7
Left atrium diameter, mm	28.8±0.9	27.6±1.0
LV end-diastolic diameter, mm	44.2±1.0	45.8±0.9
LV end-systolic diameter	27.9±0.8	29.3±0.6
Stroke volume, mL	59.6±3.4	63.9±3.2
Interventricular septum, mm	8.3±0.3	8.2±0.2
Posterior wall thickness, mm	7.7±0.2	7.9±0.2
Relative wall thickness	0.351±0.011	0.344±0.009
LV mass index, g/m ²	76.7±4.3	81.5±3.6
LV Ejection fraction, %	66.7±1.3	65.7±0.9
E/A Ratio	1.58±0.12	1.72±0.12
Em, cm/s	8.6±0.7	10.9±0.6*
Am, cm/s	8.6±0.9	8.4±0.8
Em/Am Ratio	1.17±0.16	1.46±0.14
E/Em Ratio	8.8±0.8	6.3±0.4*
Sm, cm/s	9.5±0.6	10.6±0.8

Legend. LDL – low density lipoprotein; HDL – high density lipoprotein; BP – blood pressure; PVR - peripheral vascular resistance; LV – left ventricular. *p<0.05 compared to sedentary subjects. [#] A constant (2.00) was added to each value of log C-reactive protein.

Table 4. Clinical, hemodynamic and echocardiographic features of paraplegic subjects.

Variable	Sedentary (n=14)	Athletes (n=14)
<i>Clinical features</i>		
Age, years	32.3±1.8	29.8±1.9
Time of injury, years	7.3±1.5	10.8±1.8
Body mass index, kg/m ²	24.9±0.7	23.5±0.9
Glucose, mg/dL	83.1±2.7	80.3±1.3
LDL-cholesterol, mg/dL	117.6±5.8	97.4±6.4
HDL-cholesterol, mg/dL	43.1±1.7	42.6±2.5
Triglycerides, mg/dL	89 (97)	84 (40)
Log C-reactive protein, mg/dL [#]	1.67±0.20	1.40±0.18
<i>Systemic hemodynamic features</i>		
Systolic BP, mmHg	115.3±3.7	119.9±3.4
Diastolic BP, mmHg	70.6±2.8	73.5±3.6
Heart rate, b.p.m.	81.9±2.8	67.1±4.2*
Cardiac output (L/min)	5.2±0.3	5.1±0.3
PVR (dynes x s x cm ⁻⁵)	1358±82	1474±110
<i>Echocardiographic features</i>		
Aortic root diameter, mm	30.4±0.9	31.8±0.9
Left atrium diameter, mm	30.2±1.4	30.0±1.2
LV end-diastolic diameter, mm	45.0±1.0	49.4±1.4*
LV end-systolic diameter	28.1±0.9	31.3±1.1*
Stroke volume, mL	62.8±3.2	77.0±4.5*
Interventricular septum, mm	8.5±0.2	8.2±0.2
Posterior wall thickness, mm	8.3±0.1	8.1±0.2
Relative wall thickness	0.369±0.010	0.330±0.012*
LV mass index, g/m ²	79.4±3.2	89.6±4.4
LV Ejection fraction, %	67.6±1.2	66.4±1.2
E/A Ratio	1.48±0.13	1.54±0.09
Em, cm/s	9.8±0.5	11.0±0.9
Am, cm/s	8.6±0.6	7.4±0.8
Em/Am Ratio	1.19±0.08	1.69±0.20*
E/Em Ratio	7.2±0.5	6.6±0.5
Sm, cm/s	10.8±0.7	10.0±0.6

Legend. LDL – low density lipoprotein; HDL – high density lipoprotein; BP – blood pressure; PVR - peripheral vascular resistance; LV – left ventricular. *p at least <0.05 compared to sedentary subjects. # A constant (2.00) was added to each value of log C-reactive protein.

5. DISCUSSÃO GERAL

No presente relato mostrou-se que: 1) pior função diastólica do VE foi detectada em LM-S em relação aos LM-A e IS, independente da variação nos parâmetros clínicos, hemodinâmicos, metabólicos e inflamatórios; 2) análise dividida por nível de lesão revelou que tanto atletas tetraplégicos quanto paraplégicos exibiram marcadores de função diastólica melhores em comparação com os respectivos indivíduos sedentários; e 3) atletas paraplégicos apresentaram padrão de remodelamento excêntrico do VE em comparação com indivíduos paraplégicos sedentários. Genericamente, esses achados sugerem que a atividade física regular está associada com melhor função diastólica do VE em indivíduos com LM, indicando ainda que o nível de lesão pode influenciar os efeitos do exercício regular na estrutura cardíaca.

Os indivíduos com LM sedentários apresentam pior função diastólica do que os indivíduos saudáveis²⁶. Do mesmo modo, os indivíduos sujeitos a repouso prolongado e vôos espaciais são conhecidos por desenvolver disfunção diastólica do VE^{38,39}. Esses dados sugerem que a inatividade física desempenha um papel importante no estabelecimento de alterações diastólicas do VE nestas populações. No presente estudo, verificou-se que os LM-S exibem evidências ecocardiográficas de pior função diastólica, ou seja maior relação E/Em e menor relação Em/Am, em comparação com LM-A e IS. Além disso, a análise em separado de paraplégicos e tetraplégicos de ambos os grupos confirmou que indivíduos treinados apresentaram marcadores de melhor função diastólica que os não treinados. Estudos anteriores avaliaram a função e estrutura cardíaca em indivíduos treinados e não treinados^{74,75,76}, mas eles não relataram nenhuma diferença nos marcadores ecocardiográficos de função diastólica. A razão para estas discrepâncias pode ser explicada por diferenças nos protocolos ecocardiográficos. Nenhum dos estudos acima mencionados realizou a análise de Doppler tecidual, que é uma abordagem mais sensível no intuito de avaliar a função diastólica do VE^{34,81}. De fato, as diferenças na função diastólica entre indivíduos treinados e não treinados em nosso estudo, só foram detectadas pela análise de Doppler tecidual e não pela ecocardiografia convencional. Portanto, nossas descobertas fornecem novas evidências de que o treinamento regular se associa a uma melhor função diastólica em indivíduos com LM e ainda suportam a noção de que a análise com Doppler é

um procedimento bastante adequado para avaliar a função do VE nestas populações.

Os motivos da influência da atividade física na função diastólica do VE nos indivíduos com LM não são aparentes em nosso estudo. Notadamente, a melhor função diastólica nos LM-A foi independente da variação no tempo e nível de lesão, assim como nos fatores hemodinâmicos (pressão arterial e débito cardíaco), metabólicos (índice de massa corpórea, glicose e perfil lipídico) e inflamatórios (proteína C-reativa) quando comparado aos LM-S. Estes achados sugerem que mecanismos alternativos poderiam explicar o impacto da atividade física sobre a função diastólica do VE. Neste contexto, estudos prévios mostraram que o exercício físico regular estimula o aumento de absorção de cálcio pelo retículo sarcoplasmático miocárdico, melhorando assim o relaxamento do VE^{82,83,84}. No entanto, outros estudos são necessários para desvendar os mecanismos precisos subjacentes à associação entre atividade física e função diastólica do VE em indivíduos lesados.

Nossa análise dos participantes tetraplégicos revelou características semelhantes entre os treinados (jogadores de rugby em cadeira de rodas) e não treinados, exceto por maior Em e menor relação E/Em em atletas, que são marcadores ecocardiográficos de melhor função diastólica^{34,81}. Em nosso conhecimento, este é o primeiro estudo a comparar as características cardíacas entre indivíduos tetraplégicos treinados e não treinados.

Adicionalmente, foram detectadas relações E/Em e Em/Am similares em participantes tetraplégicos treinados e IS. Estas últimas conclusões estão de acordo com as relatadas por West e colaboradores²⁵, que encontraram função diastólica do VE comparável avaliada pela análise Doppler tecidual em 12 jogadores de rugby de cadeira de rodas tetraplégicos e 12 indivíduos saudáveis. O estudo previamente mencionado também mostrou menor massa e diâmetro diastólico final do VE nos atletas LM, o que foi correlacionado como conseqüente aos menores níveis de débito cardíaco observados nesses indivíduos. Em nosso estudo entretanto, o débito cardíaco não diferiu estatisticamente entre os indivíduos atletas tetraplégicos e IS, o que poderia explicar a massa do VE e os valores do diâmetro similares observados nesses grupos.

Foram relatados dados conflitantes sobre o impacto do exercício regular em indivíduos paraplégicos. Gates e colaboradores⁷⁴ avaliaram 21 pacientes paraplégicos treinados e 5 sedentários não encontrando diferenças na estrutura e função do VE. Da mesma forma, Schumacher e colaboradores⁷⁶ investigaram 25 atletas LM com treinamento de resistência e 10 indivíduos não treinados de LM (ambos os grupos foram majoritariamente compostos por indivíduos paraplégicos) e não observaram diferenças nos parâmetros ecocardiográficos entre as amostras. Por outro lado, Maggioni⁷⁵ investigou 10 indivíduos paraplégicos com treinamento aeróbico e 7 indivíduos paraplégicos não treinados e encontrou maior massa do VE e espessura septal nos indivíduos treinados. No presente estudo, os atletas paraplégicos (a maioria jogadores de basquete em cadeira de rodas) apresentaram diâmetro do VE e débito cardíaco significativamente maior, menor espessura relativa de parede e uma tendência a maior índice de massa do VE do que os sedentários. As explicações para as diferenças entre os estudos não são claras, mas podem estar relacionadas à variação em protocolos de exercício, tamanhos de amostra e características particulares dos participantes estudados. No entanto, é notável que o padrão de remodelamento excêntrico do VE associado à menor frequência cardíaca vista em nossos atletas paraplégicos se assemelham a um padrão de sobrecarga de volume, comumente visto em indivíduos saudáveis com treinamento aeróbico que exibem função autonômica preservada⁸⁵. Uma vez que paraplégicos apresentam níveis mais baixos de LM e, portanto, função autonômica e regulação volêmica mais preservada⁸, parece intuitivo que atletas paraplégicos desenvolveram adaptações cardiovasculares mais próximas dos IS do que de tetraplégicos. Além disso, o tempo acumulado de treinamento (o produto de anos de treinamento X horas de treinamento/semana) se correlacionou diretamente com o volume, massa e débito cardíaco do VE em atletas paraplégicos, apoiando a noção de que o remodelamento estrutural do VE foi relacionado ao tempo de treinamento experimentado por esses indivíduos. Finalmente, o Doppler tecidual revelou maior relação Em/Am em indivíduos paraplégicos fisicamente ativos do que em sedentários. Dado que a relação Em/Am exibe uma relação direta com melhor função diastólica do VE⁸⁶, pode-se argumentar que a atividade física regular também foi associada a melhora da função diastólica do VE em indivíduos com menor nível de lesão.

Um aspecto do nosso protocolo que merece mais comentários foi o rigoroso critério de seleção dos participantes e, portanto, a homogeneidade de nossa amostra. Foram excluídos os indivíduos com obesidade, hiperlipidemias, diabetes mellitus, hipertensão arterial e tabagismo, que são alterações comumente vistas após LM crônica⁸ e poderiam ser confundidores potenciais na análise. Além disso, nós só incluímos indivíduos LM sem qualquer função motora preservada abaixo do nível de lesão, fato esse associado a uma maior inatividade física. Contudo, duas limitações potenciais devem ser reconhecidas. Primeiro, o desenho transversal limita nossa capacidade de inferir uma relação causal entre a inatividade física e variação nos parâmetros cardíacos em indivíduos LM. Em segundo lugar, a inclusão de pacientes do sexo masculino apenas significa que os resultados não podem ainda ser extrapolados para mulheres.

Em resumo, este estudo mostrou que a atividade física regular foi associada à melhora da função diastólica do VE em indivíduos com LM, independentemente da variação nas características hemodinâmicas, metabólicas e inflamatórias. Além disso, atletas paraplégicos, mas não tetraplégicos, exibiram um padrão de remodelamento excêntrico do VE. Estudos longitudinais adicionais são necessários para confirmar essas evidências e desvendar os mecanismos precisos pelos quais a inatividade física está associada à piora da função diastólica do VE.

6. CONCLUSÃO

A atividade física regular foi associada à melhora da função diastólica do VE em indivíduos com LM, independentemente da variação nas características hemodinâmicas, metabólicas e inflamatórias, podendo exercer efeitos estruturais cardíacos distintos em indivíduos tetraplégicos e paraplégicos.

7. REFERÊNCIAS

1. Staas WE, Formal CS, Freedman MK, Fried GW, Read MES. Lesões medulares e tratamento medico nas lesões medulares. 3a ed. São Paulo. Manoel, 2002. Tratado de medicina de reabilitação: princípios e prática; p 1325- 59.
2. National Spinal Cord Injury Statistical Center, Spinal cord injury: facts and figures at a glance. <http://www.spinalcord.uab.edu/show.asp?durki=116979>.
3. Campos MF, Ribeiro AT, Listik S, Pereira CAB, Andrade Sobrinho J, Rapoport A. Epidemiologia do traumatismo da coluna vertebral. Rev Col Bras Cir. 2008; 35(2):88-93.
4. Yeo JD, Walsh J, Rutkowski S, Soden R, Craven M, Middleton J. Mortality following spinal cord injury. Spinal Cord. 1998; 36(5):329-36.
5. Winnick JP. Educação Física e Esportes Adaptados . Trad. Fernando Augusto Lopes. Barueri , SP: Manole, 2004.
6. Jacobs PL, Nash MS. Exercise Recommendations for Individuals with Spinal Cord Injury. Sports Medicine. 2004. 34;(11):727-751.
7. Myers J, Lee M, Kiratli J. Cardiovascular disease in spinal cord injury: an overview of prevalence, risk, evaluation, and management. Am J Phys Med Rehabil. 2007;86(2):142-52.
8. Castro EM. Atividade Física Adaptada. Ribeirão Preto, SP:Tecmedd, 2005.
9. Blumer CE, Quine S. Surveillance of traumatic spinal cord injury in Australia: the identification of information needs. Spinal Cord. 1996; 34(11):639-43.

10. Zhang N, Yin Y, Xu SJ, Wu YP, Che WS. Inflammation and apoptosis in Spinal Cord Injury. *Indian Journal of Medicine and Research*. 2012; 135(3):287-296.
11. Frost F, Roach MJ, Kushner I, Schreiber P. Inflammatory C-reactive protein and cytokine levels in asymptomatic people with chronic spinal cord injury. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2005; 86(2):312–317.
12. Manns PJ, Mccubbin JA, Williams DP. Fitness, Inflammation , and the Metabolic Syndrome in Men With Paraplegia. *Inflammation*. 2005; 86(6):1176-1181.
13. DeVivo MJ. Epidemiology of traumatic spinal cord injury: trends and future implications. *Spinal cord*. 2012; 50(5):365-72.
14. Garshick E, Kelley A, Cohen SA, Garrison A, Tun CG, Gagnon D, et al. A prospective assessment of mortality in chronic spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2005; 43(7):408-16.
15. Stoner L, Lucero AA; Palmer BR, Jones LM, Young JM, Faulkner J. Inflammatory biomarkers for predicting cardiovascular disease. *Clin Biochem*. 2013; 46(15):1353-71.
16. Maruyama Y, Mizuguchi M, Yaginuma T, Kusaka M, Yoshida H, Yokoyama K, et al. Serum leptin, abdominal obesity and the metabolic syndrome in individuals with chronic spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2008; 46(7):494–499.
17. Liang H, Chen D, Wang Y, Rimmer JH, Braunschweig CL. Different risk factor patterns for metabolic syndrome in men with spinal cord injury compared with

- 53 able-bodied men despite similar prevalence rates. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2007; 88(9):1198–204.
18. Campagnolo DI, Bartlett JA, Keller SE. Influence of Neurological Level on Immune Function Following Spinal Cord Injury: A review. *The journal of spinal cord medicine*. 2000; 23(2):121-128.
 19. Krause JS, Saunders LL, De Vivo MJ. Income and risk of mortality after spinal cord injury. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2011; 92(3):339-345.
 20. Nash MS, Cowan RE, Kressler J. Evidence -based and heuristic approaches for customization of care in cardiometabolic syndrome after spinal cord injury. *The journal of spinal cord medicine*. 2012; 35(5):278-292.
 21. van den Berg ME, Castellote JM, de Pedro-Cuesta J, Mahillo-Fernandez I. Survival following spinal cord injury: a systematic review. *J Neurotrauma*. 2010; 27(8):1517-28.
 22. DeVivo MJ, Shewchuk RM, Stover SL, Black KJ, Go BK. A cross-sectional study of the relationship between age and current health status for persons with spinal cord injuries. *Paraplegia*. 1992; 30(12):820–7.
 23. Phillips WT, Kiratli BJ, Sarkarati M, Weraarchakul G, Myers J, Franklin BA, et al. Effect of spinal cord injury on the heart and cardiovascular fitness. *Curr Probl Cardiol*. 1988; 23(11):641–720.
 24. De Vivo MJ, Krause JS, Lammertse DP. *Arch Phys Med Rehabil*. 1999; 80:1411-9.

25. Matos-Souza JR, Pithon KR, Ozahata TM, Gemignani T, Cliquet A Jr, Nadruz W Jr. Carotid intima-media thickness is increased in patients with spinal cord injury independent of traditional cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis*. 2009; 202(1):29-31.
26. Matos-Souza JR, Pithon KR, Oliveira RT, Téo FH, Blotta MH, Cliquet A Jr, et al. Altered left ventricular diastolic function in spinal cord injury subjects. *Spinal Cord*. 2011; 49(1):65-69.
27. Demirel S, Demirel G, Tükek T, Erk O, Yilmaz H. Risk factors for coronary heart disease in patients with spinal cord injury in Turkey. *Spinal Cord*. 2001; 39(3):134-8.
28. Lee MY, Myers J, Hayes A, Madan S, Froelicher VF, Perkash I, et al. C-reactive protein, metabolic syndrome, and insulin resistance in individuals with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med*. 2005; 28(1):20-5.
29. Yekutieli M, Brooks ME, Ohry A, Yarom J, Carel R. The prevalence of hypertension, ischemic heart disease, and diabetes in traumatic spinal cord injured patients and amputees. *Paraplegia*. 1989; 27(1):58–62.
30. Orakzai SH, Orakzai RH, Ahmadi N, Agrawal N, Bauman WA, Yee F, et al. Measurement of coronary artery calcification by electron beam computerized tomography in persons with chronic spinal cord injury: evidence for increased atherosclerotic burden. *Spinal Cord*. 2007; 45(12):775-779.
31. Thijssen DH, De Groot PC, van den Bogerd A, Veltmeijer M, Cable NT, Green DJ, et al. Time course of arterial remodelling in diameter and wall thickness above and below the lesion after a spinal cord injury. *Eur J Appl Physiol*. 2012; 112(12):4103-9.

32. Wang YH, Chen SY, Wang TD, Hwang BS, Huang TS, Su TC. The relationships among serum glucose, albumin concentrations and carotid atherosclerosis in men with spinal cord injury. *Atherosclerosis*. 2009; 206(2):528-534.

33. Executive Summary: The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation And Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001; 285:2486-2497.

34. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007; 28(20):2539–2550.

35. Mogelvang R, Sogaard P, Pedersen SA, Olsen NT, Marott JL, Schnohr P, et al. Cardiac dysfunction assessed by echocardiographic tissue Doppler imaging is an independent predictor of mortality in the general population. *Circulation*. 2009;119(20):2679-85.

36. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*. 2003; 289(2):194-202.

37. Nadruz Jr W, Matos-Souza JR, Schreiber R, de Rossi G, PAim LR, Silva AA, et al. Physical activity exerts distinct impacts on cardiac structure and function in tetraplegic and paraplegic subjects independently of changes in hemodynamic parameters. *J Hypertens*. 2013; 31:e203.

38. Perhonen MA, Franco F, Lane LD, Buckey JC, Blomqvist CG, Zerwekh JE, et al. Cardiac atrophy after bed rest and spaceflight. *J Appl Physiol*. 2001; 91(2):645–653.
39. Perhonen MA, Zuckerman JH, Levine BD. Deterioration of left ventricular chamber performance after bed rest: 'cardiovascular deconditioning' or hypovolemia? *Circulation*. 2001; 103(14):1851–1857.
40. Matos-Souza JR, Pithon KR, Ozahata TM, Oliveira RT, Téo FH, Blotta MH, et al. Subclinical atherosclerosis is related to injury level but not to inflammatory parameters in spinal cord injury subjects. *Spinal Cord*. 2010; 48(10):740-4.
41. Jae SY, Heffernan KS, Lee M, Fernhall B. Arterial structure and function in physically active persons with spinal cord injury. *J Rehabil Med*. 2008; 40:535-8.
42. Matos-Souza JR, Silva AA, Campos LF, Goulart D, Schreiber R, de Rossi G, et al. Physical activity is associated with improved subclinical atherosclerosis in spinal cord injury subjects independent of variation in traditional risk factors. *Int J Cardiol*. 2013; 167(2):592-3.
43. Schreiber R, Paim LR, Matos-Souza JR, Silva AA, Campos LF, Azevedo E, et al. Oxidized Low-density Lipoprotein is Related to Carotid Atherosclerosis in Spinal Cord Injury Subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013; 33:A370.
44. Seabra-Garcez JD, Matos-Souza JR, Goulart D, Pithon KR, Abib E, Etchebehere M, et al. Ambulatory blood pressure is associated with subclinical atherosclerosis in spinal cord injury subjects. *Int J Cardiol*. 2012; 154:89-90.
45. Aeschbacher BC, Hutter D, Fuhrer J, Weidmann P, Delacrétaz E, Allemann Y. Diastolic dysfunction precedes myocardial hypertrophy in the development of hypertension. *Am J Hypertens*. 2001; 14(2):106-13.

46. Inouye I, Massie B, Loge D, Topic N, Silverstein D, Simpson P, et al. Abnormal left ventricular filling: an early finding in mild to moderate systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 1984; 53(1):120-6.
47. Devereux RB, Roman MJ, Liu JE, Welty TK, Lee ET, Rodeheffer R, et al. Congestive heart failure despite normal left ventricular systolic function in a population-based sample: the Strong Heart Study. *Am J Cardiol.* 2000; 86(10):1090-6.
48. Kitzman DW, Gardin JM, Gottdiener JS, Arnold A, Boineau R, Aurigemma G, et al. Importance of heart failure with preserved systolic function in patients > or = 65 years of age. CHS Research Group. Cardiovascular Health Study. *Am J Cardiol.* 2001; 87(4):413-9.
49. Brutsaert DL, Sys SU, Gillebert TC. Diastolic failure: pathophysiology and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 22(1):318-25.
50. Leite-Moreira AF, Correia-Pinto J, Gillebert TC. Afterload induced changes in myocardial relaxation: a mechanism for diastolic dysfunction. *Cardiovasc Res.* 1999; 43(2):344-53.
51. Leite-Moreira AF. Current perspectives in diastolic dysfunction and diastolic heart failure. *Heart.* 2006; 92(5):712-8.
52. Gillebert TC, Lew WY. Nonuniformity and volume loading independently influence isovolumic relaxation rates. *Am J Physiol.* 1989; 257(6 Pt 2):H1927-35.

53. Ladeiras-Lopes R, Ferreira-Martins J, Leite-Moreira AF. Acute neurohumoral modulation of diastolic function. *Peptides*. 2009; 30(2):419-25.
54. Leite-Moreira AF, Bras-Silva C, Pedrosa CA, Rocha-Sousa AA. ET-1 increases distensibility of acutely loaded myocardium: a novel ETA and Na⁺/H⁺ exchanger-mediated effect. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003; 284(4):H1332-9.
55. Leite-Moreira AF, Castro-Chaves P, Pimentel-Nunes P, Lima-Carneiro A, Guerra MS, Soares JB, et al. Angiotensin II acutely decreases myocardial stiffness: a novel AT₁, PKC and Na⁺/H⁺ exchanger-mediated effect. *Br J Pharmacol*. 2006; 147(6):690-7.
56. Yip GW, Zhang Y, Tan PY, Wang M, Ho PY, Brodin LA, et al. Left ventricular long-axis changes in early diastole and systole: impact of systolic function on diastole. *Clin Sci (Lond)*. 2002; 102(5):515-22.
57. Kentish JC, McCloskey DT, Layland J, Palmer S, Leiden JM, Martin AF, et al. Phosphorylation of troponin I by protein kinase A accelerates relaxation and crossbridge cycle kinetics in mouse ventricular muscle. *Circ Res*. 2001; 88(10):1059-65.
58. Noland TA Jr, Guo X, Raynor RL, Jideama NM, Averyhart-Fullard V, Solaro RJ, et al. Cardiac troponin I mutants. Phosphorylation by protein kinases C and A and regulation of Ca²⁺-stimulated MgATPase of reconstituted actomyosin S-1. *J Biol Chem*. 1995; 270(43):25445-54.
59. Layland J, Li JM, Shah AM. Role of cyclic GMP-dependent protein kinase in the contractile response to exogenous nitric oxide in rat cardiac myocytes. *J Physiol*. 2002; 540(2):457-67.

60. Cazorla O, Szilagyi S, Vignier N, Salazar G, Krämer E, Vassort G, et al. Length and protein kinase A modulations of myocytes in cardiac myosin binding protein C-deficient mice. *Cardiovasc Res.* 2006; 69(2):370-80.
61. Granzier H, Wu Y, Siegfried L, LeWinter M. Titin: physiological function and role in cardiomyopathy and failure. *Heart Fail Rev.* 2005; 10(3):211-23.
62. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature.* 1988; 332(6163):411-5.
63. Kruger M, Linke WA. Protein kinase-A phosphorylates titin in human heart muscle and reduces myofibrillar passive tension. *J Muscle Res Cell Motil.* 2006; 27(5-7):435-44.
64. Yamasaki R, Berri M, Wu Y, Trombitás K, McNabb M, Kellermayer MS, et al. Titin-actin interaction in mouse myocardium: passive tension modulation and its regulation by calcium/S100A1. *Biophys J.* 2001; 81(4):2297-313.
65. Feigenbaum H. *Echocardiography.* 4th.ed. Philadelphia. Lea and Febiger, 1986. cap.1, Instrumentation; p.1-49.
66. Vermillon RP. Basic physical principles. In: SNIDER AR, et al. *Echocardiography in pediatric heart disease.* 2.ed. Missouri: Mosby, 1997. cap.1, p.1-10.
67. Wood MM, Romine LE, Lee YK, Richman KM, O'Boyle MK, Paz DA, et al. Spectral Doppler signature waveforms in ultrasonography: a review of normal and abnormal waveforms. *Ultrasound Q.* 2010; 26(2):83-99.
68. Kawakama J, Kodaira, S, Cerri GG. Física. In: Cerri GG, Rocha DC. *Ultrasonografia abdominal.* 1ª edição. São Paulo: Sarvier; 1993. p.1-14.

69. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol.* 1988; 12(2):426-40.
70. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009; 22(2):107-33.
71. Oh JK, Park SJ, Nagueh SF. Established and novel clinical applications of diastolic function assessment by echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2011; 4(4):444-55.
72. Kasner M, Westermann D, Steendijk P, Gaub R, Wilkenshoff U, Weitmann K, et al. Utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of diastolic function in heart failure with normal ejection fraction: a comparative Doppler-conductance catheterization study. *Circulation.* 2007; 116(6):637-47.
73. Rivas-Gotz C, Manolios M, Thohan V, Nagueh SF. Impact of left ventricular ejection fraction on estimation of left ventricular filling pressures using tissue Doppler and flow propagation velocity. *Am J Cardiol.* 2003; 91(6):780-4.
74. Gates PE, Campbell IG, George KP. Absence of training-specific cardiac adaptation in paraplegic athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 2002; 34(11):1699-704.
75. Maggioni MA, Ferratini M, Pezzano A, Heyman JE, Agnello L, Veicsteinas A, et al. Heart adaptations to long-term aerobic training in paraplegic subjects: an echocardiographic study. *Spinal Cord.* 2012; 50(7):538-42.

76. Schumacher YO, Ruthardt S, Schmidt M, Ahlgrim C, Roecker K, Pottgiesser T. Total haemoglobin mass but not cardiac volume adapts to long-term endurance exercise in highly trained spinal cord injured athletes. *Eur J Appl Physiol.* 2009; 105(5):779-85.

77. West CR, Campbell IG, Shave RE, Romer LM. Resting cardiopulmonary function in Paralympic athletes with cervical spinal cord injury. *Med Sci Sports Exerc.* 2012; 44(2):323-9.

78. Lacchini R, Jacob-Ferreira AL, Luizon MR, Coeli FB, Izidoro-Toledo TC, Gasparini S, et al. Matrix metalloproteinase 9 gene haplotypes affect left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Clin Chim Acta.* 2010; 411(23-24):1940-4.

79. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation.* 1977; 55(4):613-618.

80. Cipolli JA, Souza FA, Ferreira-Sae MC, Pio-Magalhães JA, Figueiredo ES, Vidotti VG, et al. Sex-specific hemodynamic and nonhemodynamic determinants of aortic root size in hypertensive subjects with left ventricular hypertrophy. *Hypertens Res.* 2009; 32(11):956-61.

81. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr.* 2006; 7(1):79–108.

82. Bupha-Intr T, Laosiripisan J, Wattanapermpool J. Moderate intensity of regular exercise improves cardiac SR Ca²⁺ uptake activity in ovariectomized rats. *J Appl Physiol.* 2009; 107(4):1105-12.

83. Kemi OJ, Ceci M, Condorelli G, Smith GL, Wisloff U. Myocardial sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase function is increased by aerobic interval training. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2008; 15(2):145-8.
84. Kemi OJ, Ellingsen O, Smith GL, Wisloff U. Exercise-induced changes in calcium handling in left ventricular cardiomyocytes. *Front Biosci.* 2008; 13(1):356-68.
85. Scharhag J, Schneider G, Urhausen A, Rochette V, Kramann B, Kindermann W. Athlete's heart: right and left ventricular mass and function in male endurance athletes and untrained individuals determined by magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40(10):1856-63.
86. Muller-Brunotte R, Kahan T, Malmqvist K, Ring M, Edner M. Tissue velocity echocardiography shows early improvement in diastolic function with irbesartan and atenolol therapy in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. Results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol (SILVHIA). *Am J Hypertens.* 2006; 19(9):927-36.

8. ANEXOS

8.1. Aprovação conselho de ética.

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
☒ Caixa Postal 6111, 13083-970 Campinas, SP.
☎ (0_19) 3788-8936
FAX (0_19) 3788-7187
🌐 www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html
✉ cep@fcm.unicamp.br

CEP, 20/12/05.
(Grupo III)

PARECER PROJETO: Nº 719/2005
CAAE: 1657.0.146.000-05

I-IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: "INVESTIGAÇÃO DAS RESPOSTAS CARDIORRESPIRATÓRIAS E ELETROMIOGRÁFICAS DURANTE EXERCÍCIO FÍSICO EM INDIVÍDUOS COM LESÃO MEDULAR"
PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Karla Rocha Pithon
INSTITUIÇÃO: HC/UNICAMP
APRESENTAÇÃO AO CEP: 10/11/2005
APRESENTAR RELATÓRIO EM: 20/12/06

II - OBJETIVOS

Identificar a capacidade aeróbica de voluntários mediante testes autonômicos de frequência cardíaca em diferentes graus de atividade física (repouso, supino, sentado e durante arritmia sinusla respiratória).

III - SUMÁRIO

Serão estudados vinte pacientes paraplégicos com diferentes níveis de lesão medular, avaliando-se em todos eles as variáveis cardiorrespiratórias e metabólicas em diferentes níveis de atividade física. Os autores procurarão estabelecer um modelo matemático que permita descrever o padrão de respostas.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Projeto adequado no seu planejamento. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido está de acordo com as normas da CNS, embora use linguagem técnica de difícil acesso para o sujeito da pesquisa.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa supracitado.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

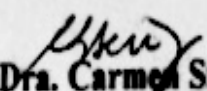
O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na XII Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 20 de dezembro de 2005.


Prof. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

CEP, 24/07/07.
PARECER CEP: Nº 719/2005

PARECER

I-IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: "INVESTIGAÇÃO DAS RESPOSTAS CARDIORRESPIRATÓRIAS E ELETROMIOGRÁFICAS DURANTE EXERCÍCIO FÍSICO EM INDIVÍDUOS COM LESÃO MEDULAR"

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Karla Rocha Pithon

II - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP tomou ciência e aprovou o adendo que inclui o exame eco-doppler do coração e da artéria carótida, referente ao protocolo de pesquisa supracitado.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

Homologado na VII Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 24 de julho de 2007.


Prof. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP



CEP, 26/06/12.
(PARECER CEP: N° 719/2005)

**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

www.fcm.unicamp.br/fcm/pesquisa

PARECER

I-IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: "INVESTIGAÇÃO DAS RESPOSTAS CARDIORRESPIRATÓRIAS E ELETROMIOGRÁFICAS DURANTE EXERCÍCIO FÍSICO EM INDIVÍDUOS COM LESÃO MEDULAR".

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Karla Rocha Python

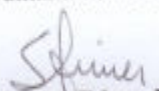
II – PARECER DO CEP.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP tomou ciência e aprova a emenda que altera o pesquisador responsável para o Prof. Dr. Wilson Nadruz Junior, referente ao protocolo de pesquisa supracitado.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

III – DATA DA REUNIÃO.

Homologado na VI Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 26 de junho de 2012.


Prof. Dr. Carlos Eduardo Steiner
PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP



CEP, 19/12/17.
(PARECER CEP: Nº 719/2005)

PARECER

I – IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “INVESTIGAÇÃO DAS RESPOSTAS CARDIORRESPIRATÓRIAS E ELETROMIOGRÁFICAS DURANTE EXERCÍCIO FÍSICO EM INDIVÍDUOS COM LESÃO MEDULAR”.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Wilson Nadruz Junior

II – PARECER DO CEP.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) aprovou a inclusão do pesquisador Guilherme de Rossi como membro da equipe de pesquisa, responsável pelo subprojeto **“ATIVIDADE FÍSICA SE RELACIONA COM MELHOR FUNÇÃO DIASTÓLICA EM INDIVÍDUAS COM LESÃO DE MEDULA ESPINHAL”**, referente ao protocolo de pesquisa supracitado.

III – DATA DA REUNIÃO.

Homologado na XI Reunião Ordinária do CEP/UNICAMP, em 19 de dezembro de 2017.


Dra. Rejata Maria dos Santos Celeghini
COORDENADORA DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
UNICAMP

8.2 Autorização da editora para a inclusão do artigo na tese.

18/09/2017

RightsLink® by Copyright Clearance Center



RightsLink®

Home

Create Account

Help



Title: Physical Activity and Improved Diastolic Function in Spinal Cord-Injured Subjects

Author: GUILHERME DE ROSSI, JOSÉ MATOS-SOUZA, ANSELMO DE COSTA E SILVA, et al

Publication: Medicine & Science in Sports & Exercise

Publisher: Wolters Kluwer Health, Inc.

Date: Aug 14, 0502

Copyright © 2014, (C) 2014 American College of Sports Medicine

LOGIN

If you're a copyright.com user, you can login to RightsLink using your copyright.com credentials. Already a RightsLink user or want to learn more?

Quick Price Estimate

Permission to use a full article in a dissertation/thesis can only be granted to the author of the original Wolters Kluwer content. You are permitted to reuse a specific portion of the article such as a figure, abstract, or excerpt.

I would like to...

reuse in a dissertation/thesis

This service provides permission for reuse only.

Select your currency

USD - \$

Requestor Type

Individual

Portion

Full article

If you do not already have a copy of the content you wish to reuse, you can purchase the article through journals.lww.com and extract the images.

Number of pages requested

6

Author of this article? Select yes only if you are also re-using the material into your own publication.

Are you the author of this Wolters Kluwer article?

Yes

Quick Price

Click Quick Price

QUICK PRICE

CONTINUE

To request permission for a type of use not listed, please email healthpermissions@wolterskluwer.com.

Copyright © 2017 Copyright Clearance Center, Inc. All Rights Reserved. [Privacy statement](#). [Terms and Conditions](#). Comments? We would like to hear from you. E-mail us at customer@copyright.com

16/09/2017

RightsLink® by Copyright Clearance Center



RightsLink®

Home

Create
Account

Help



javascript:op



Title: Physical Activity and Improved
Diastolic Function in Spinal
Cord-Injured Subjects

Author: GUILHERME DE ROSSI, JOSÉ
MATOS-SOUZA, ANSELMO DE
COSTA E SILVA, et al

Publication: Medicine & Science in Sports &
Exercise

Publisher: Wolters Kluwer Health, Inc.

Date: Aug 14, 0502

Copyright © 2014, (C) 2014 American College of Sports
Medicine

LOGIN

If you're a copyright.com
user, you can login to
RightsLink using your
copyright.com credentials.
Already a RightsLink user or
want to [learn more?](#)

License Not Required

This request is granted gratis and no formal license is required from Wolters Kluwer. Please note that modifications are not permitted. Please use the following citation format: author(s), title of article, title of journal, volume number, issue number, inclusive pages and website URL to the journal page.

BACK

CLOSE WINDOW

Copyright © 2017 [Copyright Clearance Center, Inc.](#) All Rights Reserved. [Privacy statement](#) [Terms and Conditions](#).
Comments? We would like to hear from you. E-mail us at customer@copyright.com